

**FAHRVERHALTEN UND KREISLAUFREAKTION
AM FAHRSIMULATOR UNTER DEM EINFLUSS
VON PRACTOLOL, DIAZEPAM UND PLACEBO**

Hans Jürgen Reichenberger

1975

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

FAHRVERHALTEN UND KREISLAUFREAKTION AM FAHRSIMULATOR
UNTER DEM EINFLUSS VON PRACTOLOL, DIAZEPAM UND PLACEBO

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von

Hans Jürgen Reichenberger

aus

München

1974

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Lydtin

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. Juli 1975



DEM CUSANUSWERK

IN DANKEBARKEIT GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. PROBLEMSTELLUNG	1
2. EINLEITUNG	4
2.1. Medikamente und Autofahren	4
2.2. Diazepam	7
2.3. Practolol	10
2.4. Streß	14
2.5. Fahrsimulation	21
3. METHODIK	25
3.1. Versuchsansatz, -aufgabe, Versuchspersonen, -ablauf	25
3.2. Verwendete Geräte, Meßgrößen und Meßvorgang, Auswertung	31
3.3. Statistische Auswertung	41
4. ERGEBNISSE	46
4.1. Herzfrequenz	46
4.2. Blutdruck	56
4.3. Fahrverhalten	62
4.4. Korrelationen einzelner Meßgrößen	73
4.5. Einübungseffekt	77
4.6. Zusammenfassung der Ergebnisse	78
5. DISKUSSION	81
6. ZUSAMMENFASSUNG	101
7. LITERATURVERZEICHNIS	104

LEBENSIAUF

1. PROBLEMGESTELLUNG

Stressituationen aller Art kommen als Auslöser eines Angina-pectoris-Anfalles (142, 25) und eines Myocardinfarktes (67, 50) eventuell mit plötzlichem Herztod in Frage. Aus einer in Kalifornien durchgeführten 2-Jahresstudie geht hervor, daß bei den Personen, die an natürlichen Ursachen am Steuer ihres Kraftfahrzeuges starben, in 94 % Herzkrankheiten ursächlich verantwortlich waren (179).

Als Arbeitshypothese wird folgende pathogenetische Kette angenommen:

1. Stressituation (stressorische Stimuli)

2. Übermittlung der Stressreaktion

a) Über Cortex cerebri und Hypothalamus Stimulierung des vegetativen Nervensystems, vorwiegend des sympathischen Anteiles (98).

b) Erhöhter Sympathikotonus führt über Katecholaminfreisetzung (aus Nervenendigungen und Nebennierenmark) (98) und unter Vermittlung der α - und β -Rezeptoren im Herzen, peripheren Gefäßen und Koronargefäßen zu haemodynamischen Änderungen (β -Rezeptoren: 41, 148).

3. Überschreitung der Koronarreserve durch Verminderung des myocardialen Sauerstoffangebotes durch Konstriktion der Koronargefäße oder Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs durch erhöhte Arbeitsleistung des Myocards, die sich z.B. im Druckfrequenzprodukt ausdrückt.

Typische Stressituationen - auch bei nicht einheitlicher Definition des Begriffes Stress darf man das annehmen - treten beim Autofahren auf (11, 71, 150, 158, 165). Leicht faßbare cardiovascular-Änderungen sind dabei besonders Herzfrequenzanstiege, während der Blutdruck weniger reagiert (158). Als mehr oder weniger geeignetes Modell bieten sich Untersuchungen an einem Fahr Simulator an.

Diazepam, ein häufig verwendeter Tranquillizer, greift in der oben genannten Übermittlungskette an zentraler Stelle (im ZNS) ein. Die streßinduzierte Erhöhung des Noradrenalinumsatzes in zentralen Noradrenalin enthaltenden Neuronen (29, 170) wird durch Diazepam blockiert (29, 167), indem es die Nervenaktivität in diesen Neuronen vermindert (29). Klinisch zeichnen sich Benzodiazepine durch Verminderung der subjektiven Streßerfahrung aus (73). Der Einfluß von Benzodiazepinen auf die streßinduzierten haemodynamischen Änderungen ist verhältnismäßig wenig untersucht. Die Untersuchungen führten zu widersprüchlichen Ergebnissen.

Practolol, ein neuer β -Rezeptorenblocker, unterbindet den letzten Schritt der oben genannten Übermittlungskette, indem es selektiv die β_1 -Rezeptoren des Herzens kompetitiv hemmt. Auf diese Weise vermindert Practolol besonders den durch Belastung hervorgerufenen Herzfrequenzanstieg (57, 96), während es die Blutdruckantwort nur wenig beeinflusst (57, 161) (Erniedrigung des Druckfrequenzproduktes).

Wir führten unsere Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen durch, da Untersuchungen an Patienten mit koronarer Herzkrankheit

- a) vermutlich nicht so konstante interdiagnose Ausgangswerte wie bei Gesunden ergeben und
- b) Streß per se eine eingreifende Methodik darstellt, die bei Patienten ethisch nicht vertretbar ist.

Starke Streßreaktionen führen, neben der Gefahr für das Herz, zu verminderter Leistungsfähigkeit (49, 63) und damit bei Kraftfahrern zur Gefährdung der Verkehrssicherheit. Beim Vergleich von 96 in tödliche Unfälle verwickelten Kraftfahrern mit 96 Kraftfahrern ohne Unfall beobachtete SELZER (156) in der Vorgeschichte von 52 % der ersten Gruppe akute Streßsituationen verglichen mit 18 % der Fahrer mit unfallfreiem Fahren. 20 % standen in den letzten 6 Stunden vor dem Unfall unter erheblicher emotionaler Belastung (156).

Der Einfluß von Practolol auf die Fahrleistung ist noch nicht untersucht, für Diazepam liegen unterschiedliche Ergebnisse vor.

Ziel der Arbeit ist es:

in einem Doppelblindansatz den Einfluß von Practolol und Diazepam vergleichend gegenüber Placebo

1. auf die peripheren cardiovaskulären Streßantworten und
2. auf das Fahrverhalten am Fahrsimulator zu prüfen.
3. Korrelationen zwischen physiologischen und verhaltenspsychologischen Ergebnissen zu erstellen.

2. E I N L E I T U N G

2.1. MEDIKAMENTE UND AUTOFAHREN

2.1.1. ALLGEMEINES

Für die männliche Bevölkerung der BRD von 1 bis 45 Jahren steht der Verkehrsunfall an erster Stelle der Todesursachen (10). In 80 - 90 % der Unfälle sind „psychophysische Bedingungen“ des Fahrers, in der Unfallstatistik als menschliches Versagen geführt, der dominierende Faktor am Unfallereignis (116, 176). Nach MAYER (116) muß für das menschliche Versagen neben somatischen Störungen ein Mangel an bestimmten psychophysischen Leistungs- und Persönlichkeitsvoraussetzungen in Betracht gezogen werden. Erkrankungen, Alkoholgenuß und Arzneimittel können diese Leistungs- und Persönlichkeitsvoraussetzungen ändern und damit das Fahrverhalten bzw. die Verkehrssicherheit beeinträchtigen. Im Gegensatz zu den anderen Faktoren ist die Wirkung von Medikamenten auf das Fahrverhalten nur ungenügend untersucht.

2.1.2. PROZENTUALER ANTEIL DER AUTOFAHRER, DIE MEDIKAMENTE NEHMEN

Unser leistungsbezogenes Zeitalter führt nach der Meinung von WAGNER (172) zu einem Mißverhältnis, „das einerseits durch die Grenzen menschlicher Leistungsfähigkeit und andererseits durch die immer größer werdenden Anforderungen hervorgerufen wird“. Medikamente sollen dabei die Leistungsgrenze nach oben verschieben helfen (172). Aber auch Bedrohungen des Gesundheitszustandes, sowohl durch Krankheit als auch durch vermindertes allgemeines Wohlbefinden, werden durch Medikamenteneinnahme beantwortet, um eine Leistungseinbuße zu verhindern. Eingespannt in diesen Rahmen, scheint die Anzahl jener Personen, die ein Kraftfahrzeug lenken und gleichzeitig Medikamente nehmen, nicht gering zu sein.

In Untersuchungen über dieses Thema stützen sich die meisten Autoren auf die Auswertung ärztlicher Untersuchungsberichte

oder auf die polizeiliche Befragung alkoholisierter Kraftfahrer, die irgendwie im Verkehr aufgefallen waren. Zwischen 4,3 und 21 % dieser Personen gaben an, vor dem fraglichen Vorfall ein Arzneimittel eingenommen zu haben (45, 88, 112, 131, 139, 173). Diese Zahlen bedürfen einer kritischen Betrachtung, da sie auf die Befragung alkoholisierter Verkehrsteilnehmer zurückgehen.

Eine an 500 nüchternen, unfallbeteiligten Kraftfahrern in Frankfurt durchgeführte Untersuchung ergab, daß 12,6 % der beteiligten Personen in den letzten 24 Stunden vor dem Unfall Medikamente nahmen. 4 bis 5 % der beschuldigten Fahrer standen so erheblich unter Medikamenteneinfluß, daß die Verkehrstüchtigkeit dieser Personen in Zweifel gezogen werden mußte (146, 175).

In einer weiteren Untersuchung von WAGNER (174), die die Befragung von 119 nüchternen, unfallbeteiligten Kraftfahrern in Mainz beinhaltete, wurde das Ergebnis der Befragung zusätzlich durch die Analyse einer Urinprobe aller Kraftfahrer objektiviert. 9,2 % dieser Personen gaben eine Medikamenteneinnahme in den letzten 24 Stunden vor dem Unfall zu und bei 12,6 % aller Personen konnten papierchromatographisch Medikamente im Urin nachgewiesen werden (174). OBERSTEG und BÄUMLER (130) fanden mit Hilfe von Urinanalysen bei nur 4 (3,1 %) von 129 in Verkehrsunfälle verwickelte Personen Medikamente im Urin, die vor dem Ereignis eingenommen worden waren. Allerdings wurden die Untersuchungen in einem Gebiet der Schweiz durchgeführt, das neben einer Stadt auch größere ländliche Bezirke umfaßte.

Da es sich in allen genannten Untersuchungen um nicht repräsentative Stichproben der Kraftfahrer handelt (Kraftfahrer, die irgendwie im Verkehr aufgefallen waren), muß mit einer zusätzlichen Dunkelziffer gerechnet werden.

2.1.3. ANTEIL DER TRANQUILLIZER AN DIESEN MEDIKAMENTEN

Die Bundesärztekammer (120) gab 1964 in einem Merkblatt an die Ärzteschaft jene Arzneimittelgruppen bekannt, die die Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen oder unter bestimmten Umständen beeinträchtigen können. Diese Aufstellung wurde von MAYER (117) umgestellt und erweitert. Es sind dies:

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| 1. (Kurz-) Narkotika | 5. Antihistaminika |
| 2. Hypnotika und Sedativa | und Antiemetika |
| 3. Analgetika | 6. Psychostimulantien |
| 4. Psychopharmaka i.e.S. | (und „Appetitzügler“) |
| Neuroleptika | 7. Antikonvulsiva |
| Thymoleptika | 8. Antihypertonika |
| Ataraktika | 9. Insulin und orale Anti- |
| | diabetika |

Darunter haben insbesondere die Tranquillizer eine enorme Verbreitung gefunden. PARRY (132) berichtet von einer repräsentativen Umfrage unter der erwachsenen Bevölkerung der USA im Jahre 1967. Danach ist zu vermuten, daß nahezu die Hälfte der Bevölkerung zu irgendeinem Zeitpunkt ein psychotropes Medikament einnahm, daß 25 % der Bevölkerung laufend eines oder mehrere Arten psychotroper Medikamente (Sedativa, Tranquillizer und Stimulantien) nehmen, wovon Tranquillizer von 12 bis 15 % der Bevölkerung laufend eingenommen werden. Der Gebrauch von Tranquillizern zu irgendeinem Zeitpunkt hat über ein Jahrzehnt (1957 bis 1967) stetig zugenommen, von etwa 7 % der Bevölkerung 1957 auf etwa 26 % 1967 (132). Eine von MILNER (122) 1967 in Perth, Westaustralien, durchgeführte Studie an 4584 von praktischen Ärzten und Psychiatern behandelten Patienten ergab, daß 753 Patienten (16 %) psychotrope Medikamente verordnet bekamen. Diazepam und Chlordiazepoxid waren mit 17 % an den verordneten psychotropen Medikamenten beteiligt (122). PETERS und SEIDEL (135) fanden in Kiel bei 360 psychiatrischen, neurologischen und internmedizinischen Klinikpatienten, daß in allen Fachgebieten gleichmäßig etwa 35 % aller Patienten wegen ihrer Beschwerden, die sie in die Klinik führten, mit Diazepam

vorbehandelt waren. Nach den Ergebnissen von NISHIKAWA (128) wurden Tranquillizer von 17,9 % der Kraftfahrer eingenommen, die in einer Befragung die Medikamenteneinnahme bejahten. JAMISON und McGLOTHLIN (78) fanden in der Gruppe der Personen, die einen oder mehrere Unfälle hatten, einen etwas höheren Prozentsatz an Personen, die Tranquillizer nehmen, als in der Gruppe ohne Unfall.

2.2. DIAZEPAM

Diazepam (Valium, Hoffmann-La Roche AG) ist chemisch in die Gruppe der 1,4 Benzodiazepine einzuordnen. Nach der Klassifikation auf Grund der Zielsymptome gehört Diazepam zur Gruppe der Tranquillizer, auch Ataraktika oder im Englischen „minor tranquilizer“ genannt, die nach PÖLDINGER (137) zu den Psychopharmaka im engeren Sinne zu rechnen sind.

2.2.1. VERHALTEN UND NEUROPHYSIOLOGIE

Benzodiazepine wirken sowohl bei Tieren als auch beim Menschen beruhigend (79). RANDALL et al. (144) berichten von Versuchen an Mäusen und Affen, die nach peroraler Verabreichung von Chlordiazepoxid und Diazepam ihr Angriffsverhalten verloren und „zahn“ wurden, wobei die Dosis weit unterhalb jener lag, die Ataxie oder Hypnose hervorrief. Elektrophysiologische Versuche zeigten, daß Benzodiazepine die Dauer der elektrischen Nachschwankungen im limbischen System, Amygdala und Hippocampus senkten (79).

Chlordiazepoxid und Diazepam wirken antikonvulsiv. Sie verhinderten bei Mäusen das Auftreten von Krampferscheinungen, die durch Elektroschock, Strychnin und Metrazol ausgelöst wurden (144).

Beide Benzodiazepine wirken muskelrelaxierend bei Mäusen und Katzen. Die Enthirnungsstarre bei dezerebrierten Katzen kann

durch beide Medikamente aufgehoben werden (144). Angriffsort des muskelentspannenden Effekts ist das ZNS, vermutlich ein supraspinaler Ort. Elektrophysiologische Untersuchungen an dezerebrierten Katzen lassen das retikuläre System des Hirnstammes als den Hauptort des ZNS erscheinen, an dem Diazepam (0,1 mg/kg i.v. oder 0,01 mg/kg in die Vertebralarterie) auf die Spinalreflexe depressorisch wirkt (141).

2.2.2. THERAPEUTISCHER EINSATZ UND NEBENWIRKUNGEN

Diazepam ist in fast allen medizinischen Fachbereichen verbreitet. Indikationsgebiete sind leichte Angst- und Spannungszustände verbunden mit organischen Erkrankungen und alle Störungen im Rahmen von Neurosen (79). Obwohl Diazepam nicht antipsychotisch wirkt, wird es als Adjuvans zur Behandlung der vegetativen Begleitsymptomatik in Psychosen und Depressionen verwendet (34,79). Als weitere Anwendungsgebiete werden berichtet: Alkoholismus (34) und Status epilepticus (79). Auch als praeanaesthetische Medikation (65, 83, 157) und zur Sedierung vor Kardioversion (83) ist Diazepam geeignet.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Diazepam resultieren aus seiner depressorischen Wirkung auf das ZNS, nämlich Müdigkeit, Schlaf, Lethargie (79) und Störungen der Koordination (123). Diese Symptome treten in der Initialphase der Behandlung vermehrt auf (36,117). Ältere Menschen scheinen gegenüber Diazepam besonders empfindlich zu sein (34,79). Die Alkoholtoleranz wird durch Diazepam vermindert (79). KATZ (83) betont, daß Tranquillizer psychologische und physische Abhängigkeit mit dem Auftreten von Entzugssymptomen hervorrufen können. Einige solcher Fälle sind nach Diazepameinnahme in der Literatur beschrieben (59,135).

2.2.3. VERKEHRSMEDIZINISCHE ASPEKTE

Allgemeine verkehrsmedizinische Überlegungen, in denen in erster Linie der zentralnervös dämpfende Effekt der Tranquilli-

vor mit den beschriebenen Nebenwirkungen im Vordergrund steht, ließen verschiedene Autoren auf eine mögliche Gefährdung der Verkehrssicherheit hinweisen (u.a. 93, 151, 172). Aufgabe experimenteller Untersuchungen ist es dabei, solche Zusammenhänge aufzudecken, wobei vorwiegend quantitative Methoden der experimentellen Psychologie angewendet werden.

Zahlreiche solcher Arbeiten liegen über Meprobamat vor, einen der ersten Tranquillizer, der weite Verbreitung fand (16, 19, 23, 48, 74, 81, 85, 115, 182). Zusammenfassend scheint Meprobamat die psychologischen Testleistungen mit Ausnahme von sehr großen Dosen nicht zu beeinträchtigen (8).

Über die 1,4 Benzodiazepine liegen sich widersprechende Ergebnisse vor. Bei psychomotorisch depressiven Patienten fanden BODI et al. (19) nach 6-wöchiger Behandlung mit Chlordiazepoxid gewisse Leistungsverbesserungen. Alle folgenden Untersuchungen wurden an gesunden Versuchspersonen durchgeführt. PEARSON und NEAL (134), die ihren Probanden am Abend und am Morgen des darauffolgenden Tages je 10 mg Chlordiazepoxid verabreichten, konnten keine signifikante Wirkung des Tranquillizers auf die Testleistungen erkennen. Ein Tranquillizer-Alkohol Synergismus konnte nicht festgestellt werden (134). Im Gegensatz dazu führte in einer anderen Untersuchung eine Dosierung von 3 mal 10 mg Chlordiazepoxid über 3 Tage verteilt zu statistisch signifikanten Leistungsminderungen für fast sämtliche Testdaten (35). Für einen Teil dieser Ergebnisse konnte eine potenzierende Medikament-Alkohol Wechselwirkung statistisch gesichert werden (35). In großangelegten Fahrversuchen erkannten KIEHLHOLZ et al. (86) bei einmaliger Applikation von 10 mg Chlordiazepoxid keinen Unterschied im Vergleich mit Placebo, wogegen eine Dosierung von 20 mg dieses Tranquillizers (87) zu einer - allerdings nicht signifikanten - Fehlerzunahme führte. Bei kombinierter Gabe von Chlordiazepoxid und Alkohol wurde die Alkoholkwirkung deutlich verstärkt (87). In einer anderen Untersuchung mit praktischen Fahrtests

beeinträchtigt dasselbe Benzodiazepin in einer Dosis von 5 mal 10 mg über 36 Stunden verteilt signifikant das Fahrverhalten, während zwischen diesem Pharmakon und dem Alkohol keine Wechselwirkung zu bestehen schien (13). Unter einer hohen Einzeldosis von 40 mg erwies sich Chlordiazepoxid erwartungsgemäß als leistungshemmend, obwohl das subjektive Wohlbefinden nur in seltenen Einzelfällen durch Chlordiazepoxid beeinträchtigt wurde (7).

Andere Benzodiazepinderivate sind weniger untersucht. STRASSER und MÜLLER-LIMMROTH (163) wiesen bereits 80 Minuten nach Gabe von 20 mg Oxazepam eine signifikante Leistungsminderung nach. Noch 13 Stunden nach Medikamentingestion beobachteten MALPAS et al. (114) signifikant beeinträchtigte Leistungen, wobei Einzeldosen von 5 und 10 mg Nitrazepam verabreicht wurden. KLEIN et al. (89) fanden am Kugeltestgerät nach je 10 mg eines Benzodiazepins kombiniert mit einem Spasmolytikum die psychomotorische Leistung noch im Normbereich, bei je 30 mg derselben Medikation jedoch eine hochsignifikante Verschlechterung. Auf Grund des Mangels an umfassenden Daten über Benzodiazepine ist nach BAKER (8) die Frage noch nicht zu beantworten, ob sie in klinischer Dosierung psychologische Testleistungen beeinflussen.

2.3. PRACTOLOL

Practolol, I.C.I. 50172, 4-(2-Hydroxy-3-isopropyl-aminopropoxy)acetanilid ist ein neuer β -Rezeptorenblocker, der chemisch wie die meisten β -adrenerg blockierenden Substanzen als Derivat des Isoproterenols angesehen werden kann (127).

2.3.1. PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN

β -Rezeptoren vermitteln nach Stimulation z.B. mit Isoproterenol

am Herzen eine Frequenz- und Kontraktilitätssteigerung, außerdem eine Vaso- und Bronchodilatation (1). β -Rezeptorenblocker können diese Wirkungen kompetitiv hemmen. Nach LANDS et al. (92) sind die β -Rezeptoren keine homogene Gruppe, sondern können nach seinem Vorschlag in β_1 -- (Herz) und β_2 -Rezeptoren (Bronchien und Gefäße) eingeteilt werden. Wie BARRETT et al. (9) anhand tierexperimenteller Versuche feststellen konnten, besitzt Practolol im Gegensatz zu den anderen β -Rezeptorenblockern einen größeren Grad an Spezifität für β -Rezeptoren im Herzen (nach LANDS: β_1) als für jene in den peripheren Blutgefäßen und den Bronchien. Mehrere Autoren bestätigen diese Cardioselektivität, indem Practolol die durch β -Rezeptorenagonisten hervorgerufene Tachykardie vermindert, die gleichzeitig induzierte Vasodilatation aber nicht beeinflusst. So vermindert Practolol die positiv chronotropen und inotropen Wirkungen, die von Adrenalin, Isoprenalin und Noradrenalin am Herzmuskel des Hundes hervorgerufen werden, aber es beeinflusst nicht den durch Isoprenalin induzierten arteriellen diastolischen Druckabfall (39). In anaesthesierten Katzen wird die durch Noradrenalin und Isoproterenol induzierte Druckantwort durch Practolol nicht verändert, der erzeugte Herzfrequenzanstieg dagegen durch Practolol gesenkt (171).

Klinische Untersuchungen an herzgesunden Probanden zielen in der Beurteilung der Wirksamkeit von Practolol ebenfalls darauf ab, die β -Rezeptoren zu stimulieren, entweder direkt durch Injektion von Sympathomimetika oder indirekt durch physische und psychische Belastung. Bei Ruhe hat Practolol im Gegensatz zu Propranolol eine geringe Wirkung auf das normale Herz (96). Während Stimulation verringert Practolol unter den jeweiligen Versuchsbedingungen signifikant die induzierte Tachykardie (57, 96), beeinflusst das Schlagvolumen nicht (96) oder erhöht es signifikant (57), reduziert das Herzminutenvolumen (96) und verlängert die Auswurfzeit des linken Ventrikels (57, 96). Der mittlere arterielle Blutdruckanstieg während körperlicher Belastung wird durch Practolol gesenkt

(96). Diese Wirkungen von Practolol zeigen einen verminderten Sauerstoffverbrauch des Herzens an. In der Hemmung der cardialen β -Rezeptoren ist Propranolol pro dosi wenigstens 3 bis 4 mal so wirksam wie Practolol (39).

Practolol hemmt die durch Adrenalin induzierte Bronchodilatation wesentlich weniger als Propranolol (9, 39). Eine signifikante lokalanaesthetische Aktivität besitzt Practolol nicht (9, 39).

Nach oraler Dosierung von 50 mg und 100 mg Practolol werden Spitzenblutspiegel nach 1 bis 3 Stunden erreicht (46). Die Serumhalbwertszeit von Practolol liegt beim Menschen bei 10 ± 2 Stunden (46). 85 bis 100 % des Medikamentes werden beim Menschen unverändert im Urin ausgeschieden, davon 80 % innerhalb der ersten 24 Stunden (46).

2.3.2. THERAPEUTISCHER EINSATZ

ROBINSON (147) fand bei verschiedenartiger Belastung von Patienten mit Angina pectoris, daß die Auslösung des anginösen Schmerzes von der Größe des Produktes aus Herzfrequenz und systolischem Blutdruck (Größe der myocardialen Arbeit) abhängt, wobei beim einzelnen Patienten der kritische Wert im Wesentlichen konstant ist.

β -Rezeptorenblocker vermindern die Herzfrequenz und den systolischen Blutdruck bei Belastung und somit auch das Druckfrequenzprodukt (siehe auch Pkt. 2.3.1.). PRICHARD und GILLAM (140) beobachteten bei Patienten mit Angina pectoris nach verschieden hohen Dosierungen von Propranolol Verminderung der Herzfrequenz und besonders bei hohen Blutdrücken Abnahme des Druckes bei gleichzeitig vermindertem Auftreten von anginösen Attacken. Viele andere Autoren berichten über die vorteilhafte Anwendung von β -Rezeptorenblockern in der Behandlung der Angina pectoris (6, 28, 106, 107, 110, 154). Auch für Practolol ist eine günstige Wirkung auf die Angina pectoris besonders

durch Herzfrequenzverminderung beschrieben (3, 56, 161, 180).

Daneben können β -Rezeptorenblocker in der Behandlung der tachykarden Rhythmusstörungen (2, 64, 107, 110), des hyperkinetischen Herzsyndroms (104) und leichter Hypertonieformen (51, 109) gegeben werden. β -Rezeptorenblocker sind auch zur Beseitigung der unerwünschten cardialen Nebenwirkungen bei Thyreotoxikose und Phäochromozytom angezeigt (107).

2.3.3. KONTRAINDIKATIONEN UND NEBENWIRKUNGEN

Die Cardioselektivität von Practolol ist relativ, denn genügend hohe Dosierung kann zur Hemmung auch aller anderen β -Rezeptoren führen (9). Bei Asthma bronchiale und Obstruktion der Atemwege ist daher Vorsicht geboten (110). Ein asthmatischer Anfall während der Behandlung mit Practolol wurde von BONN et al. (21) beschrieben. Eine wichtige Kontraindikation stellt die myocardiale Insuffizienz dar (110). Die häufigsten unspezifischen Nebenwirkungen sind Schwindelgefühl, Diarrhoe und Nausea (1 - 4,4 % nach LYDTIN [110]).

2.3.4. VERKEHRSMEDIZINISCHE ASPEKTE

Verhältnismäßig wenig ist darüber bekannt, wie sich die β -Rezeptorenblocker auf die psychomotorische Leistungsfähigkeit und die Verkehrstüchtigkeit auswirken. Diese Frage besitzt große Bedeutung, da, allein die Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen betrachtet, β -Rezeptorenblocker über Jahre prophylaktisch gegeben werden können, während die Patienten ihren täglichen Verpflichtungen, u. a. Autofahren, nachgehen müssen. Auf Grund pharmakologischer Überlegungen ist zu erwarten, daß Practolol die Verkehrstüchtigkeit nicht beeinflusst. EIFF et al. (40) kommen infolge myographischer Untersuchungsergebnisse nach Propranolol- und Alprenololgabe zu der Hypothese, daß die β -Rezeptorenblocker den zentralen Sympathikus stimulieren. SCALES und COSGROVE (149) fanden, daß - im Gegensatz zu Propranolol - sehr wenig Practolol

ins Gehirn eindringt. Während das Gehirn/Blut Verhältnis 3 Stunden nach einer oralen Dosis Propranolol in Hunden 7 beträgt, ist es für Practolol nur 0,13. Das Verhältnis Herz/Blutspiegel ist nach 3 Stunden 2,5 für Propranolol und 2,1 für Practolol. Es ist daher wahrscheinlicher, daß der kompetitive Antagonismus der cardialen β_1 -Rezeptoren die hauptsächliche Wirkung von Practolol darstellt. Experimentelle Versuche über die Beeinträchtigung der psychophysischen Leistungsfähigkeit an kreislaufgesunden Probanden durch β -Rezeptorenblocker wurden von GOLDMAN et al. (58) und TETSCH et al. (169) durchgeführt. Beide fanden nach Blockade der β -adrenergen Rezeptoren (mit Alprenolol p.o. [GOLDMAN] bzw. mit KL 255 p.o. und i.v. [TETSCH]) keine signifikante Beeinflussung der Leistungsfähigkeit. Verkehrsmedizinische Untersuchungen mit Practolol liegen bisher nicht vor.

2.4. STRESS

Eine Vielzahl verschiedener Fächer, wie z.B. die Physiologie, Psychiatrie, Innere Medizin, Psychologie, Soziologie und Anthropologie, beschäftigt sich in klinischen, experimentellen und empirischen Arbeiten mit Streß. Dies führt zu einer verwirrenden Terminologie (95). Im Rahmen meiner Arbeit möchte ich mich darauf beschränken, das darzustellen, was die Physiologie und die Psychologie unter Streß verstehen.

2.4.1. PHYSIOLOGISCHE UND PSYCHOLOGISCHE BETRACHTUNGSWEISE

SELYEs Streßkonzept geht zurück auf seine klassischen Versuche im Jahre 1936 (155). Verschiedene spezifische Stimuli, wie z.B. Extrakte endokriner Drüsen, Hitze, Infektionen, Traumen, führten bei Versuchstieren, neben einer spezifischen Wirkung am Angriffsorgan, zu einer immer gleichen, unspezifischen

Reaktion des Organismus (155). SELYE (155) nennt dies das „biologische Streßsyndrom“ oder „allgemeine Adaptationssyndrom“. LEVI (102) faßt SELYEs Streßkonzept folgendermaßen zusammen: „Unter physiologischem Streß versteht man nach SELYE die Stereotypie im Reaktionsmuster des menschlichen Organismus für die Anpassung an eine Vielzahl verschiedener Umwelteinflüsse, physikalische sowie psychosoziale.“

Die psychologische Streßantwort auf einen Stimulus setzt sich, wie FRANKENHAEUSER (49) es darstellt, aus drei Arten von Reaktionen zusammen, physiologische -, Verhaltens- und subjektive Reaktionen. Die Reaktionen auf psychologische Bedrohung sind aber nicht stereotyp, sondern können von Fall zu Fall Furcht, Ärger, Depression, Leistungsabnahme etc. enthalten (95). Diese Variabilität ist zum einen im Individuum selbst begründet, zum anderen in den psychologischen Prozessen, die der Stimulus auslöst, wobei vergangene Erfahrungen und Lernprozesse eine große Rolle spielen, wie LAZARUS in empirischen Versuchen zeigen konnte (95). Auf Grund des subjektiven Bezugspunktes ist es nicht möglich, Streß zu objektivieren und zu definieren (67).

2.4.2. BETEILIGUNG PHYSIOLOGISCHER PARAMETER AN STRESSREAKTIONEN

Als Stimulus vermittelnde, neurophysiologische Substrate sind *Formatio reticularis*, *Cortex cerebri* und *Hypothalamus* anzusehen (160). Sie aktivieren das *sympatho-adreno-medullare* und das *Hypophysen-adreno-cortikale* System, wobei vermehrt *Katecholamine*, bestimmte *Hypophysenhormone* und *adrenocortikale Hormone* freigesetzt werden (98). *Sympatho-adreno-medullare* Aktivität als Antwort auf eine große Verschiedenheit von Situationen ist von vielen Autoren gefunden worden (u.a. 20, 42, 49, 50, 62, 118, 133), worunter selbst angenehme Situationen waren (100). Zusammenfassend meint RAAB (142), daß eine vermehrte *Katecholamin*freisetzung als eine typische Folge von emotionaler und sensorischer zentralnervöser Stimulation festzustehen scheint.

Gesteigerte Aktivität des sympathischen Nervensystems ist auch begleitet von einer erhöhten Mobilisation von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe (26).

Weiterhin ist seit langem bekannt, daß Streßsituationen eine deutliche Wirkung auf das kardiovaskuläre System ausüben. Während die durch Katecholamine vermittelte Herzfrequenzbeschleunigung als Ergebnis zentral hervorgerufener sympathischer Nervenstimulation allgemein anerkannt ist, ist die Rolle, die innerhalb des adrenergen Systems selbst die im Blutstrom kreisenden Katecholamine spielen, relativ wenig bekannt. ROSEN (148), IMHOF et al. (77) und ELIASCH et al. (41) vermuten, daß die adrenerge Stimulation der β -Rezeptoren in emotionalen Streßsituationen beträchtlich zur haemodynamischen Antwort beiträgt. Mit der Zusammenfassung seiner Arbeiten gibt BROD (22) weiteren Einblick in die peripheren und zentralen haemodynamischen Reaktionen in Antwort auf emotionale - und Kälte-Stimuli. Während diastolischem und systolischem Blutdruckanstieg kommt es zu Vasokonstriktion in der Haut und den Eingeweiden und zu Vasodilatation in den Muskeln (22). Dabei verändern sich totaler peripherer Gefäßwiderstand und Herzminutenvolumen (22). Zahlreiche Untersuchungen verwenden kardiovaskuläre Parameter als Indikatoren für eine stattfindende Streßreaktion. Häufig verwendet werden Herzfrequenz (u.a. 17, 49, 95, 143, 178) und Blutdruck (17, 22, 143).

2.4.3. STRESSOR AUTOFAHREN

BUCHALY (24) erwähnt schon 1932, daß Autofahren eine emotionale Belastung darstellt. Aber erst in jüngster Zeit, nachdem biochemische Nachweismethoden für Katecholamine entwickelt worden waren und die kontinuierliche Aufzeichnung der Herztätigkeit mittels Elektrokardiogramm im Kraftfahrzeug durchgeführt werden konnte, konnte der Beweis geführt werden, daß Autofahren mit einer gesteigerten Katecholaminausschüttung und den dadurch vermittelten kardiovaskulären Veränderungen als Streß-

reaktionen einhergeht. So fanden SCHMID und MEYTHALER (150) bei gesunden Kraftfahrzeugführern nach Fahrten im Kraftfahrzeug einen deutlichen Anstieg der Vanillinmandelsäureausscheidung im Harn, eines Abbauproduktes der Katecholamine. Cardio-vaskuläre Veränderungen während der Autofahrt, verstärkt unter schwierigen Bedingungen, zeigten sich in Form einer Herzfrequenzsteigerung sowohl bei gesunden Probanden (11, 68, 69, 71, 164, 165) als auch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung (11, 71, 165). Unter der extremen Belastung des Autorennfahrens wurde eine deutliche Tachykardie bis zu 165 Schläge/Minute von RAPP et al. (145) und bis zu 210 Schläge/Minute von TAGGART et al. (164, 165) beobachtet, die während des Rennens bis zu 2 Stunden bestehen blieb. In kritischen Fahrsituationen entdeckten HOFFMANN (69) und LITTLER et al. (103) Blutdruckanstiege, die aber schnell wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehrten. Die Literatur zusammenfassend meint SIMONSON (158), daß der Blutdruck - im Gegensatz zur Herzfrequenz - auf Streßsituationen beim Autofahren weniger antwortet. Pathologische Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) fanden sich vereinzelt sowohl bei gesunden Versuchspersonen (68, 69, 71, 158, 165) als auch bei Personen mit koronaren Herzerkrankungen (11, 71, 165). Im Gegensatz dazu beobachteten BELLET et al. (11) und LITTLER et al. (103) bei gesunden Probanden keine signifikanten EKG-Veränderungen.

2.4.4. STRESS - KRANKHEIT - STRASSENVERKEHR

Starke und langanhaltende Streßreaktionen auf psychosoziale Stimuli können dem Organismus Schaden zufügen, was LEVI (101) in experimentellen Untersuchungen und an einem theoretischen Modell aufzuzeigen versucht. Im Vordergrund stehen dabei Störungen des Herzkreislaufsystems (91). Emotionale und sensorische Streßreaktionen können zur Pathogenese der Herzmuskerkrankungen beitragen, indem sie metabolische Veränderungen im Myocard (142, 155) und durch Katecholamine vermittelte haemodynamische Belastungen (142) induzieren. Die bedeutende Rol-

le, die Stresssituationen in der Auslösung pektanginöser Anfälle spielen, ist allgemein anerkannt (25, 142). So wurden, neben den berichteten pathologischen EKG-Veränderungen, von HOFFMANN (71), TAGGART und GIBBONS (165) und LITTLER et al. (103) auch anginöse Attacken bei Kraftfahrern während der Testfahrt beschrieben. Stress ist auch als auslösende Ursache für einen Myocardinfarkt bei Patienten anzusehen, die auf Grund anderer Risikofaktoren dafür prädisponiert sind (67). Nach verschiedenen Untersuchungen trat während der mit der Autofahrt verbundenen Belastung bei Personen mit koronaren Herzkrankheiten Bewußtseinsverlust (60, 129) und plötzlicher Herztod des Fahrers auf (70, 179), wobei von allen vier Autoren auch möglicherweise daraus resultierende Unfallereignisse genannt wurden. Auf dem WHO Symposium in Rom 1967 (181) wurde darauf hingewiesen, daß die Stresssituation des Autofahrens bei Kraftfahrern mit bereits bestehender Herzkrankheit eine Gefährdung der Verkehrssicherheit herbeiführen kann. Nach einer Schätzung von SIMONSON et al. (158) ereignen sich im Staate Minnesota unter den weiblichen und männlichen Kraftfahrern über 40 Lebensjahre, die etwa 1 Million zählen, 1000 Herzattacken jährlich (Myocardinfarkt oder Angina pectoris) während der Autofahrt. WEST et al. (179) fanden in einer 2-Jahresstudie, die in Kalifornien durchgeführt wurde, daß 15 % der 1026 Kraftfahrer, die innerhalb 15 Minuten nach einem Unfall starben, an dem ihr Auto als einziges Kraftfahrzeug beteiligt war, an natürlichen Ursachen am Steuer oder in den daraus resultierenden Unfällen starben. Bei 94 % davon waren Herzkrankheiten verantwortlich, in erster Linie Koronararterienerkrankungen (178). 40 % der Kraftfahrer, die an Herzkrankheiten starben, wußten nichts von ihrer Herzerkrankung (178).

Kraftfahrer, bei denen das Autofahren starke Stressreaktionen induziert oder die auf Grund anderer psychosozialer Stimuli eine emotionale Belastung erfahren, können sich und andere Verkehrsteilnehmer gefährden, da emotionale Stresssituationen das Leistungsvermögen beeinflussen. Geringe Stressreaktionen führen

zwar zu einem gesteigerten Wachheitsgrad und damit zur Leistungsverbesserung (49), starke Streßreaktionen hingegen zu einer deutlichen Leistungsminderung (49, 52, 63).

2.4.5. TRANQUILLIZER UND β -REZEPTORENBLOCKER ALS ANTI-STRESS MEDIKATION

Verhütung und Bekämpfung emotionaler Streßreaktionen ist nach RAAB (142) mit zentral tranquillisierenden und/oder peripher wirksamen antiadrenergen Medikamenten durchführbar (142).

2.4.5.1. TRANQUILLIZER

Streß, der durch physische (167, 170) und psychische Stimulation (29) in Ratten erzeugt wurde, führte in zentralen, Noradrenalin enthaltenden Neuronen zu einem erhöhten Noradrenalinsatz (29, 167, 170), wobei die Größe der Umsatzänderung von der Intensität der Stimulation abzuhängen scheint (170). Benzodiazepine blockieren die streßinduzierte Aktivierung dieser Noradrenalinneurone (29, 167), indem sie die Nervenaktivität in diesen Neuronen vermindern (29).

Diese biochemischen Wirkungen der Benzodiazepine scheinen mit den in klinischen Untersuchungen gefundenen tranquillisierenden Wirkungen übereinzustimmen: Emotionale Streßerfahrungen wie Angstzustände vor Lokalanästhesie (65) oder durch Yohimbine induzierte Angstzustände (72, 73) werden durch Diazepam (65) und Chlordiazepoxid (72, 73) vermindert (siehe dazu auch Pkt. 2.2.2.).

Die Beeinflussung peripherer haemodynamischer Streßantworten durch Benzodiazepine wird unterschiedlich beurteilt. HOLMBERG und GERSHON (72) fanden, daß Chlordiazepoxid den durch Yohimbine in psychiatrischen Patienten induzierten Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg vermindert. In einer weiteren Arbeit konnten HOLMBERG und WILLIAM-OLSSON (73) an 20 gesunden Probanden zeigen, daß Chlordiazepoxid (37,5 mg über einen Tag

verteilt) die in psychologischen Tests erzeugte Blutdruckantwort signifikant vermindert, während die Verminderung der Herzfrequenzantwort das Signifikanzniveau nicht ganz erreicht. In der gleichen Arbeit führt Chlordiazepoxid in der durch Yohimbin induzierten Streßantwort zu einer signifikanten Blutdruckerhöhung, während die Herzfrequenzantwort unbeeinflusst bleibt, wobei die Autoren auch diese Reaktion wieder als streßblockierenden Effekt von Chlordiazepoxid deuten. HEALY et al. (66) und DALEN et al. (32) dagegen fanden nach intravenöser Diazepamapplikation in emotionalen Streßsituationen abgesehen von einer systolischen Blutdruckabnahme bei 8 von 15 Patienten (32) keine signifikanten haemodynamischen Veränderungen. Nach STRASSER et al. (163) erniedrigt der Tranquillizer Oxazepam bei Probanden, die unter Streßbedingungen stehen (Pursuit Tracking-Tests, z.T. unter erschwerten Arbeitsbedingungen: Lärm etc.), deutlich das Pulsfrequenzniveau, ohne jedoch die Signifikanzgrenze zu erreichen. Im Gegensatz dazu berichten MELTON et al. (119), daß der Tranquillizer Chlordiazepoxid nicht in der Lage ist, die Streßreaktionen, die beim Fliegen auftreten, zu verhindern. In ihren Untersuchungen zeigte die Herzfrequenz und die Ausscheidung von „Streß-Metaboliten“ im Urin von mit Chlordiazepoxid behandelten Probanden keinen Unterschied im Vergleich zu jenen Probanden, die mit Placebo behandelt wurden.

2.4.5.2. β -REZEPTORENBLOCKER

Verhältnismäßig gut bekannt ist die Wirkung der β -Rezeptorenblocker auf die durch Katecholamine induzierte periphere haemodynamische Streßantwort in gesunden Probanden. Diese Medikamente hemmen deutlich die dabei auftretende Tachykardie sowohl nach emotionaler Belastung wie Autofahren (166, 168), Skispringen (77) und simuliertem Fliegen (41, 148) als auch nach körperlicher Belastung wie Gehen auf der Tretmühle (43, 168), Arbeit am Fahrradergometer (41, 54, 111), Steigen (77) und orthostatischem Reiz (111, 162). Dabei wurde von TAYLOR und MEERAN (168) und von IMHOF et al. (77) eine ausgeprägtere Re-

duzierung der emotional bedingten gegenüber der körperlich bedingten Tachykardie festgestellt. Die arterielle Blutdruckantwort wird durch die β -adrenerge Blockade weniger beeinflusst. Nach Propranololapplikation fanden ROSEN (148) und ELIASCH et al. (41) nach emotionaler Belastung, ELIASCH et al. (41) und MAKSUD et al. (111) nach körperlicher Belastung keine signifikanten Veränderungen, während EPSTEIN et al. (43) und FURBERG und v. SCHMALENSEE (54) in physischen Streßsituationen eine Abnahme des mittleren arteriellen Druckes angeben.

Die Wirkung der β -Rezeptorenblocker auf die Leistungsfähigkeit ist wenig untersucht. Während die Blockade der β -Rezeptoren in emotionalen Streßsituationen keine Leistungsbeeinträchtigung zeigte (siehe Pkt. 2.3.4.), wurde nach β -Blockade einer physisch induzierten Streßantwort mit Propranolol von DONALD et al. (38) an Hunden und von EPSTEIN et al. (43) am Menschen eine Leistungsminderung, von MAKSUD et al. (111) keine Beeinflussung und von FURBERG und v. SCHMALENSEE (54) eine Leistungsverbesserung unter den jeweiligen Versuchsbedingungen beobachtet.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkung von Diazepam und des neuen Medikamentes Practolol vergleichend auf die durch simuliertes Autofahren induzierte periphere haemodynamische Streßantwort zu untersuchen, wobei gleichzeitig die Wirkung beider Medikamente auf die psychophysische Leistungsfähigkeit am Simulator geprüft werden soll.

2.5. FAHRSIMULATION

2.5.1. VERSCHIEDENE METHODISCHE ANSÄTZE

Methodische Ansätze, mit denen der Einfluß von Medikamenten auf die Leistungsbereitschaft des Kraftfahrers geprüft werden soll, müssen standardisierte Versuchsbedingungen, reproduzier-

bare Ergebnisse und Gefahrlosigkeit für die Probanden beinhalten. Ungeeignet sind daher Methoden, bei denen die Probanden mit Fahrzeugen, wie z.B. dem „Highway Systems Research Car“ (136) am Verkehrsgeschehen teilnehmen. Als methodische Möglichkeiten, die die oben genannten Voraussetzungen erfüllen, sind bei Betrachtung der Literatur verschiedene psychologische Testverfahren verfügbar, deren Brauchbarkeit in den dabei erhaltenen Ergebnissen bestätigt werden soll. Eine Leistungsänderung nach Medikamenteneinnahme kann so geprüft werden an Veränderungen einfacher Fähigkeiten wie z.B. Reaktionsvermögen in Reaktionszeitmessungen (126), oder Veränderungen in Kombinationen verschiedener Fähigkeiten, wobei auch die sensomotorische Koordination geprüft wird, wie z.B. am Kugelttestgerät (23, 89) oder einer Zusammenstellung verschiedener Tests (15, 37). Weitere Möglichkeiten sind die von KIELHOLZ et al. (86, 87) und BETTS et al. (13) durchgeführten Fahrversuche, wobei unter standardisierten Bedingungen verschiedene Aufgabenstellungen mit dem Fahrzeug erfüllt werden mußten, und der Einsatz von Fahrsimulatoren (58), die sich in ihrem Nachbildungsrealismus unterscheiden.

Fahrsimulatoren sind Vorrichtungen, die, wie GÄRTNER und WERNICKE (55) es ausdrücken, „mit Hilfe technischer Einrichtungen die Sinnesreize der echten Fahrzeugbewegung realistisch nachbilden“. Eine Abschätzung der verfügbaren Methoden im Hinblick auf eine Aussage über Fahrverhalten kann auf der Grundlage der Komplexität getroffen werden. Autofahren in den heutigen Verkehrssituationen ist ein sehr komplexes Geschehen, Komplexität verstanden als mögliche Wechselwirkungen von Fahrer-Fahrzeug-Umgebung. Unter der Voraussetzung gleicher Leistungsmotivation der Probanden zeigt die gestellte Aufgabe in den Fahrsimulatoren von allen besprochenen psychologischen Testmethoden die größte Komplexität (mögliche Wechselwirkungen: Proband-Fahrzeugkabine-simulierte Fahrsituation), die in der Einwirkung auf die zentralen Entscheidungsprozesse des Probanden am ehesten jene komplexen Aufga-

ben nachbildet, die den Kraftfahrer täglich belasten. Selbst extremes Verkehrsverhalten kann im Simulator nachgebildet werden, das mit dem Echtfahrzeug nicht oder nur in beschränktem Umfang erreicht werden kann (55). Neben diesem Vorteil besitzt der Simulator gegenüber dem Echtfahrzeug noch den Vorteil der Gefährlosigkeit für die Probanden, was bei Medikamentenversuchen mit unbekannter Wirkung auf die Leistung von entscheidender Bedeutung ist. Das Fehlen jeder körperlichen Gefahrensituation unterscheidet die verhaltenspsychologische Situation im Simulator gegenüber jener im Echtfahrzeug (55). Hier weisen GÄRTNER und WERNICKE (55) darauf hin, daß eine wirklichkeitsnahe Simulation mehr durch verhaltenspsychologische Maßnahmen (z.B. Motivation) als durch technische Verfeinerung zu erreichen ist. Auf dem Symposium der WHO (181) in Rom 1967 wurde betont, daß besonders für Studien, die Medikamentenwirkungen auf das Fahrverhalten untersuchen, der Gebrauch von Fahrsimulatoren geeignet ist. Verschiedene Autoren sehen Fahrsimulatoren als geeignete Testmethode an um das Fahrverhalten zu beurteilen. CRANCER (30) und Mitarbeiter (177) konnten in Untersuchungen zeigen, daß ein Fahrsimulator ein besseres Maß individuellen normalen Fahrverhaltens liefert als ein wirklicher Fahrttest (siehe Pkt. 5.2.1.). HUGHES et al. (75) schließen aus ihren Untersuchungen, daß der von ihnen verwendete Rennwagen-simulator eine brauchbare Anordnung für die Untersuchung der Fahrleistung sein kann, die in der Lage ist, objektive Ergebnisse zu liefern.

2.5.2. FAHRSIMULATOR UND STRESS

Die simulierten Fahrsituationen stellen zusammen mit dem zu erfüllenden Auftrag in erster Linie eine komplexe Aufgabe dar, die als mentale Streßsituation zu betrachten ist, da nach der Streßtheorie von LUCZAK (105) Komplexität neben Zeit und Kompliziertheit einer jener drei hypothetischen Streßparameter ist, der die zentralen Entscheidungsmechanismen des menschlichen Operators (interpretiert als die Einheit der indivi-

duellen mentalen Arbeitskapazität) belastet. Die daraus resultierende Beanspruchung (Streßreaktion) ist mit physiologischen Kriterien meßbar (105). So fanden z.B. LAGER (90) und ELIASCH et al. (41), daß Flugsimulatoren geeignet sind, deutliche haemodynamische Streßantworten hervorzurufen. ASHTON et al. (5) schließen aus ihren Ergebnissen, daß es mit Hilfe des von ihnen beschriebenen Fahrsimulators möglich ist, kontrollierbare und reproduzierbare Schwierigkeitsgrade der gestellten Aufgabe („stress levels“) zu erzeugen und die Wirkung von Medikamenten auf die dadurch hervorgerufenen Streßreaktionen zu untersuchen.

Fahrsimulatoren können kontrollierbare und reproduzierbare Streßsituationen bei Versuchspersonen erzeugen, wobei simultan der Einfluß von Medikamenten sowohl auf die induzierten physiologischen Streßantworten als auch auf das Fahrverhalten geprüft werden kann.

3. M E T H O D I K

3.1. VERSUCHSANSATZ, -AUFGABE, -PERSONEN, -ABLAUF

3.1.1. VERSUCHSANSATZ

In Untersuchungen über die Änderung cardiovascularer und leistungsbezogener Parameter nach Medikamentengabe ist es entscheidend, durch versuchsplanerische Maßnahmen so viele Störgrößen wie möglich zu eliminieren. Um sowohl physiologische Störgrößen (97) als auch den Übungszuwachs zu vermindern, war für jede Versuchsperson an ihrem 1. Versuchstag vorgesehen, sich mit der Laborumgebung und dem Fahrsimulator in einer 15-minütigen Übungsfahrt vertraut zu machen. Die eigentlichen Medikamentenversuche waren an 3 Versuchstagen (2. - 4. Versuchstag) zu erledigen. Vor dem Medikamentenversuch war ein Kontrollwertungsablauf zur Bestimmung der Tagesausgangswerte geplant, um möglichen interdiagnen Unterschieden in Leistung und cardiovascularen Parametern Rechnung zu tragen, wie sie z.B. von MALMSTROM (113) für die Herzfrequenz beschrieben wurden. Bei einer kleinen Versuchspersonengruppe besteht die Möglichkeit, daß interindividuelle Schwankungen sowohl Medikamenteneffekte vortäuschen als auch maskieren können. Daher wurde neben der Wirkung von Practolol (b) u. Diazepam (c) auch der Einfluß von Placebo (a) geprüft, womit jede Versuchsperson als ihre eigene Kontrolle diente. Eine alternierende Reihenfolge der Medikamente war vorgesehen (siehe Tab. 1).

- a) Jedes der 3 Medikamente wurde 4 mal am 2., 4 mal am 3. und 4 mal am 4. Versuchstag verabreicht, sodaß ein eventueller Übungseffekt über den 2. - 4. Versuchstag sich nicht als gerichtete Änderung zu der Medikamentenwirkung addiert.
- b) Jedes Medikament wurde 4 mal als 1. Medikament und je 4 mal auf einen Versuch mit den beiden anderen Medikamenten folgend gegeben. Dies sollte verhindern, daß eine eventuell noch nach 48 Stunden vorhandene Wirkung des einen Medikamentes sich als gerichtete Änderung zur Wirkung des folgen-

Versuchsperson Nr.	Versuchstag		
	2.	3.	4.
1	a	b	c
2	b	c	a
3	c	b	a
4	c	a	b
5	b	a	c
6	a	c	b
7	a	c	b
8	b	a	c
9	c	a	b
10	c	b	a
11	b	c	a
12	a	b	c

Tab. 1: Reihenfolge der Medikamentengabe, a = Placebo, b = Practolol, c = Diazepam

den Medikamentes addiert. Die Zuordnung der Versuchspersonen zu den Medikamentenschemata war doppelblind konzipiert. Practolol (200 mg), Diazepam (10 mg) und Placebo wurden oral als Einzeldosis appliziert, wobei für die beiden Wirksubstanzen die Größenordnung im Bereich häufig verordneter Dosierungen gewählt wurde. Mit dem Medikamentenwertungs-
lauf wurde eine Stunde nach Medikamenteneinnahme begonnen. Zwischen den einzelnen Versuchstagen mit Wertungsläufen lag ein Abstand von mindestens 2 Tagen. Alle Versuche (mit einer Ausnahme: 4. Versuchstag der 3. Versuchspersonengruppe) wurden mit den jeweiligen Versuchspersonengruppen zu je 4 Probanden am Nachmittag zwischen ca. 13.00

und 18.00 Uhr durchgeführt, wobei für die gleiche Versuchsperson tageszeitliche Abweichungen von höchstens 90 Minuten auftraten. Dadurch sollten tagesrhythmische Schwankungen der Meßgrößen ausgeschaltet werden, wie sie z.B. für psychomotorische Leistungen und cardiovaskuläre Funktionen in einer Übersicht bei MILLS (121) dargestellt sind.

Eine Kontinuität der Experimentatoren war während aller Versuche in der Weise gegeben, daß sich die beiden „Beifahrer“ in allen Versuchen die selben Aufgabengebiete teilten und sich die beiden Techniker in der Überwachung und Bedienung des Simulators ablösten.

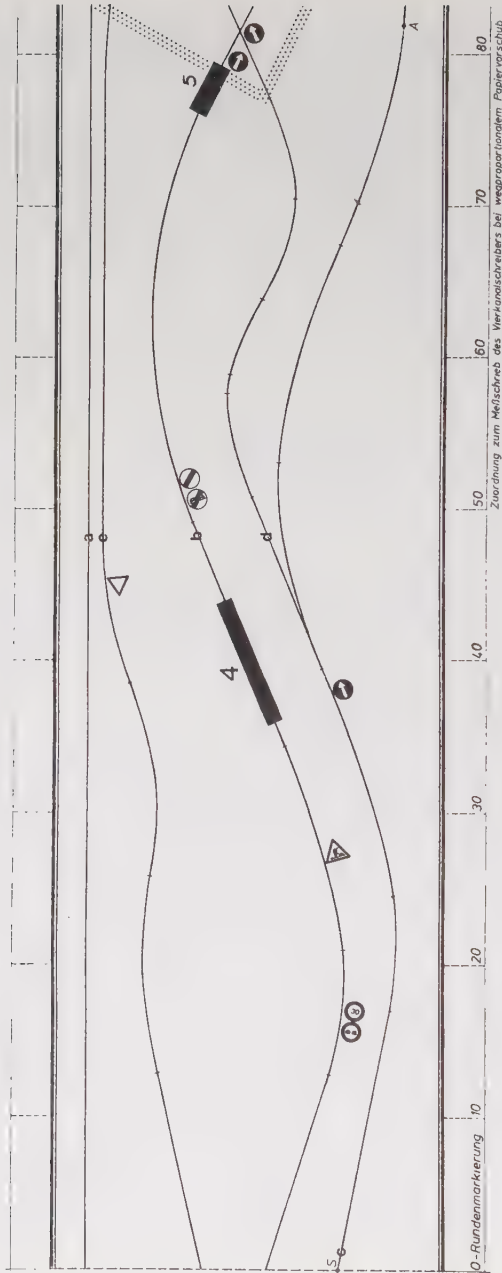
3.1.2. VERSUCHSAUFGABE

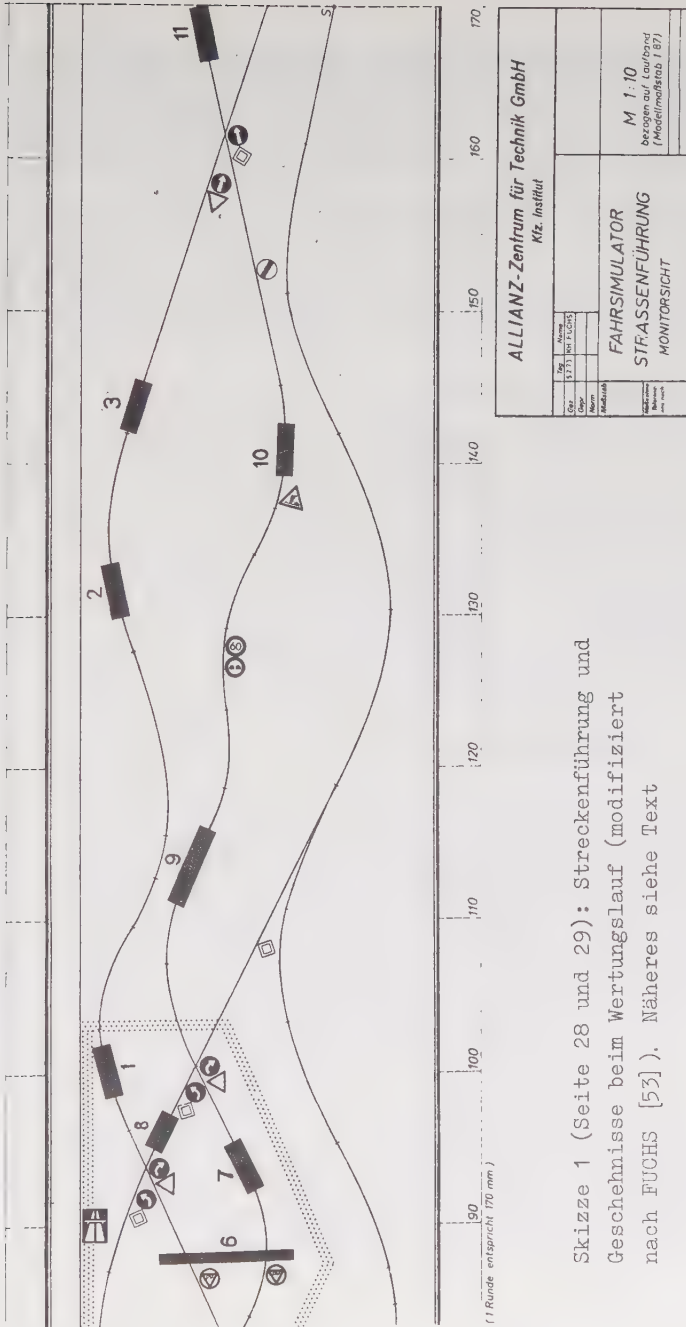
Die gesamte, auf einem Rundumfahrband aufgetragene Fahrstrecke

des Simulators ist zusammen mit den aufgestellten Verkehrszeichen und Ereignissen in Skizze 1 dargestellt. Die Fahrstrecke setzt sich zusammen aus einem Autobahnabschnitt, einer Ortsdurchfahrt und kurvenreichen Landstraßen, von denen ein besonderer Abschnitt als „Wedelstrecke“ (Strecke SAS auf Skizze 1) bezeichnet wird (siehe auch 3.2.1.). Folgende Geschehnisse waren in die Fahrstrecke eingebaut (siehe Skizze 1):

1. Unfallstelle auf der Gegenfahrbahn
2. Traktor mit Anhänger im Gegenverkehr
3. Pferdefuhrwerk von rechts, das zum Teil in die Fahrbahn eingefahren ist
4. langgezogene Baustelle auf der eigenen Fahrbahn mit Geschwindigkeitsbegrenzung auf 30 km/h
5. Pferdefuhrwerk im Gegenverkehr
6. vorfahrtsberechtigter, bewegter Querverkehr
7. PKW im Gegenverkehr
8. LKW (Straßenreinigungsfahrzeug) auf der Gegenfahrbahn
9. Zwei Fahrzeuge hintereinander im Gegenverkehr
10. Baustelle mit Planierdrape am rechten Fahrbahnrand mit Geschwindigkeitsbeschränkung auf 60 km/h
11. LKW auf Gegenfahrbahn parkend, Fahrer steht am Fahrzeug

Die Testfahrt beinhaltete zwei Fahrten durch die gesamte Strecke, bei der 2. Fahrt wurde die Wedelstrecke 2 mal hintereinander und somit insgesamt 3 mal durchfahren. Die einzuschlagende Richtung war durch Richtungspfeile angezeigt, nur die Abzweigung von der Autobahn und der Wedelstrecke wurde mündlich angeordnet. Auf einer von drei geraden Strecken (6 Möglichkeiten pro Testlauf) wurde mehrmals durch Aufleuchten einer roten Lampe sofortiges Anhalten geboten. An den Stoppschildern mußte der Querverkehr abgewartet werden und durfte erst weitergefahren werden, nachdem der Blutdruck gemessen war. Eine besonders gekennzeichnete Stelle auf der Autobahn zeigte das Fahrtende an. Der Auftrag an die Versuchsperson, der vor dem 1. Wertungs- lauf gegeben wurde, lautete inhaltlich: „Fahren Sie so, als würden Sie in einem Echtfahrzeug sitzen unter Beachtung der





Skizze 1 (Seite 28 und 29): Streckenführung und
 Geschehnisse beim Wertungslauf (modifiziert
 nach FUCHS [53]). Näheres siehe Text

Verkehrszeichen und Geschwindigkeitsbegrenzungen (z.Z. der Versuche: Autobahn unbegrenzt, Landstraße 100 km/h und Ortschaft 50 km/h). Aufleuchten der roten Lampe signalisiert plötzliche Gefahr, das Fahrzeug ist sofort anzuhalten."

Die Meßgrößen, die das Fahrverhalten am Simulator aufzeichneten, wurden z. T. automatisch, z. T. von den Beifahrern registriert, die auch die kardiovaskulären Meßdaten notierten. Eine genaue Aufstellung der Meßgrößen findet sich in Punkt 3.2.2.

3.1.3. VERSUCHSPERSONEN

An den Versuchen beteiligten sich freiwillig 12 Probanden männlichen Geschlechts im Alter von 23 bis 29 Jahren (Durchschnittsalter: 25 Jahre), die alle den Führerschein besaßen. Es waren Studenten verschiedener Fakultäten, darunter ein Drittel aus der Medizinischen Fakultät. Für ihren zeitlichen Aufwand wurden sie stundenweise entlohnt. Alle Versuchspersonen waren an Herz und Kreislauf gesund. Der Ruheblutdruck lag bei keinem Probanden über 150/90 (Ruheblutdruck des 4. Versuchstages).

3.1.4. VERSUCHSABLAUF

Die Versuche wurden von März bis Juni 1973 durchgeführt. Da an einem Nachmittag mehrere Versuchspersonen hintereinander Fahrtests absolvieren konnten, wurden 3 Gruppen zu je 4 Probanden (zufällige Zuordnung) gebildet. Am 1. Versuchstag, der in der Regel 2 Stunden dauerte, fand die Eingewöhnung an Gerät und Fahrstrecke statt. Jede Versuchsperson mußte 15 Minuten durch die gesamte Strecke fahren, wobei die Richtungspfeile erst zu den Wertungsläufen aufgestellt wurden. Ein Techniker wies die Versuchspersonen ein und machte auf Fahrfehler aufmerksam. Die Lenkübersetzung war während der Einübungsphase frei wählbar, die gewählte Lenkübersetzung wurde aber in allen folgenden Versuchen beibehalten. An den Versuchstagen mit Wertungsläufen erschienen die Probanden um ca. 13.00 Uhr

nüchtern und ausgeruht zum Versuch. Zur täglichen Anpassung an die Versuchsbedingungen mußten alle Probanden eine 5-minütige Fahrt durch die gesamte Fahrstrecke zurücklegen. Nach einem für die Bewegungen in der Fahrkabine störungsfreien Anlegen von EKG-Elektroden an den vier Extremitäten und der Blutdruckmanschette am rechten Oberarm saß die Versuchsperson etwa 4 Minuten ruhig vor dem Bildschirm des Simulators, wobei Ruhewerte der Herzfrequenz und des Blutdruckes erhalten wurden. Nach Mitteilung des Fahrauftrages durch den Beifahrer wurde vom Operateur am Simulator der Einsatz zum Start sowie auch die Anordnung der Abzweigungen für den Kontrollwertungslauf gegeben, der die täglichen Bezugswerte der Meßgrößen lieferte. Die Testfahrten dauerten zwischen 9 und 19 Minuten. Nach Ende der Fahrt blieb die Versuchsperson noch 2 Minuten ruhig in der Fahrkabine sitzen, um die Rückkehr der physiologischen Parameter zu den Ausgangswerten überprüfen zu können. Danach erhielt der Proband das Medikament in einem verschlossenen Briefumschlag überreicht, das außerhalb des Blickfeldes des Beifahrers, der alle Versuche auswertete, aber unter Aufsicht eingenommen wurde. Unseres Wissens erkannten 2 Medizinstudenten Diazepam an der blauen Farbe. Der Beifahrer trug den Einnahmezeitpunkt ins Protokoll ein. Von einer Person, die an den Versuchen nicht beteiligt war, wurde die Medikamentenreihenfolge festgelegt, der Medikamentschlüssel aufgestellt und nicht einsehbar hinterlegt und die Medikamente in verschlossenen Briefumschlägen bereitgestellt. In der einstündigen Pause bis zum Medikamentenwertungslauf, dessen Ablauf identisch mit dem oben beschriebenen Kontrollwertungslauf war, war es den Probanden verboten, zu essen und Alkohol oder koffeinhaltige Getränke zu sich zu nehmen.

3.2.1. VERWENDETE GERÄTE

Für unsere Versuche wurde uns freundlicherweise der Fahrsimulator der ALLIANZ Versicherungsgesellschaft, der sich im ALLIANZ-Zentrum für Technik (AZT) in Ismaning befindet, zur Verfügung gestellt. Eine genaue Beschreibung dieses Simulators

findet sich bei GUBITZ (61), auf den ich mich in den folgenden Ausführungen über den AZT-Simulator beziehe.

Grundlage der Simulation sind die Kenntnis der Größen und Beziehungen des Regelkreises Fahrer - Fahrzeug - Straße und die mathematische Beschreibung der Fahrzeugbewegungen. Kernproblem eines Simulators ist die Nachbildung der Informationsreize, wie sie sich dem Fahrzeugführer im Echtfahrzeug bieten (55). Nach FLEXMAN (47) sind dies in allgemeinsten Form: Visuelle, kinästhetische, auditive und taktile Reize.

Wichtige visuelle Reize sind die Außensicht aus dem Fahrzeug, optische Anzeigen und Gestaltung der Fahrzeugkabine (47). Beim Fahrsimulator des AZT wird die Außensicht auf einem Monitor in der Fahrkabine erzeugt, der sich in Höhe der Windschutzscheibe befindet. Von einer Fernsehkamera, die senkrecht über einem umlaufenden, endlosen Band aufgehängt ist, wird mittels Prismenspiegel ein Straßenbild einer dreidimensionalen Modelllandschaft (Maßstab 1:87) aufgenommen und auf den Bildschirm (Format 50 cm x 27 cm) übertragen. Die Kamera ist quer zur Laufrichtung des Bandes frei beweglich und um ihre optische Achse drehbar. Die Laufgeschwindigkeit des Bandes wird bei dem von uns gewählten simulierten Automatikgetriebe durch die Gaspedalstellung bestimmt. Durch die Überlagerung der Band- und Kamerabewegungen entsteht beim Fahrzeugführer die Illusion, auf einer Straße entlang zu fahren. Neben unterbrochenen Mittelstreifen und Fahrbahnrandbegrenzungen weisen alle Straßen eine gewisse Strukturierung auf, was zur Erzeugung eines Geschwindigkeitsgefühls beiträgt. In die Fahrstrecke kann eine Vielzahl von Geschehnissen eingebaut werden. Die Fahrkabine besteht aus dem Mittelteil eines Mittelklassewagens, in dem alle notwendigen Anzeigen und Bedienelemente in Originalausführung enthalten sind. Zusätzlich ist in der Mitte des Armaturenbrettes eine rote Lampe zur Signalisierung von sofortigem Anhalten befestigt. Tachometer, Kilometerzähler und Blinkerkontrollleuchte werden elektrisch angesteuert.

Kinästhetische Reize, die durch translatorische und rotatorische Bewegungen des Fahrzeuges vermittelt werden (47), werden beim AZT-Simulator nicht simuliert.

Die akustische Anzeige des eingeschalteten Blinkers und das Geräusch der Getriebeautomatik stellen die simulierten auditiven Reize dar. Taktile Reize werden erzeugt durch die Steuerkräfte an den Bedienelementen und durch die Körperauflage- und Berührkräfte an den Sitzen (47). Beim Simulator des AZT sind die Pedale an Potentiometer angeschlossen und am Lenkrad wirkt ein Rückstellmoment, das durch einen Scheibenläufermotor erzeugt wird.

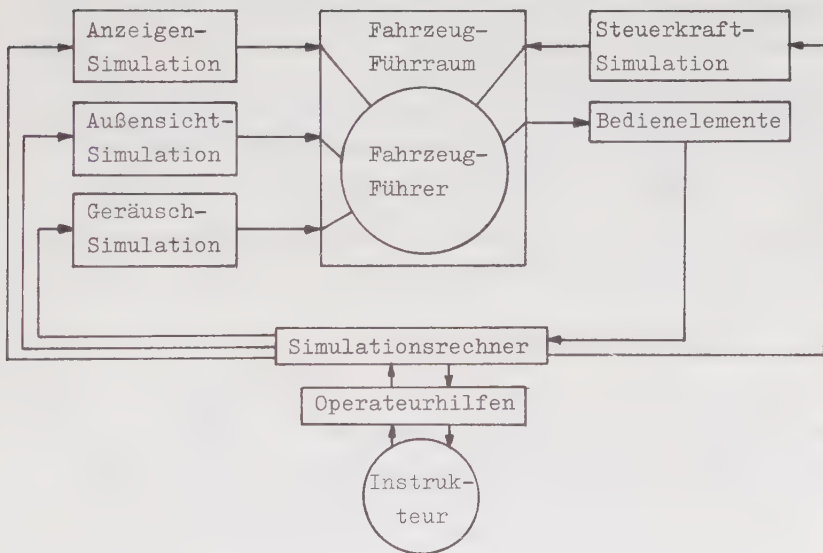


Abb. 1: Schematischer Aufbau eines Simulators (modifiziert nach GÄRTNER und WERNICKE [55])

Die funktionelle Mitte eines Simulators ist der Simulations-

rechner, beim AZT-Simulator ein Gleichspannungsanalogrechner. Er simuliert mit Hilfe von Funktionsgeneratoren auf der Basis mathematisch formulierter Gleichungen der Fahrzeugdynamik das Fahrzeugverhalten. Die Stellungen von Gas- und Bremspedal und der Ausschlag des Lenkrades werden in elektrische Größen umgewandelt und dem Analogrechner mitgeteilt, der entsprechende Steuerbefehle an den Laufbandmotor, die Kameraeinheit, den Scheibenläufermotor, den Geräuschsimulator und die optischen Anzeigeinstrumente gibt (siehe Abb. 1).

Die elektronische Analogrechentechnik hat neben Vorteilen auch gewisse Nachteile, worauf GÄRTNER und WERNICKE (55) hinweisen, so z. B. eine geringe Zuverlässigkeit. FUCHS (53) konnte jedoch in seinen Versuchen Anfang Dezember 1972 eine gute Leistungsfähigkeit des Rechenteiles im AZT-Simulator feststellen. Für die Bewertung eines Simulators ist der erzielte Realismus der Nachbildung maßgebend (55). Aber auch mit aufwendigsten technischen Maßnahmen ist die physikalische Nachbildungstreue im Hinblick auf Außensicht, kinästhetischen und taktilen Bewegungsempfindungen nur unvollkommen erreichbar (55).

Die EKG-Registrierung erfolgte mit einem Einkanalregistriergerät (HELLIGE Simpli scriptor).

3.2.2. MESSGRÖSSEN UND MESSVORGANG

Die Meßdaten, die eine Aussage über das Fahrverhalten am Simulator zulassen, wurden z. T. automatisch, z. T. vom Beifahrer registriert. Ein dem Rechner angeschlossenes Zählwerk registrierte die Anzahl der Runden, Fahrbahnrandberührungen, Bremsungen, starke Beschleunigungen (das Gaspedal mußte ganz durchgetreten werden) und Fahrbahnrandüberschreitungen (Notaus) auf der zurückgelegten Teststrecke. Ebenfalls mit dem Rechner verbunden war ein Vierkanalschreiber. Ein Kanal zeichnete die Reaktions- und Umsetzzeit bei zeitkonstanter Registrierung mit einem Papiervorschub von 10 mm/sec auf. Ein weiterer Kanal gab

Protokoll-Fahrttest

Versuchsperson

Alter Jahre

Datum

Versuchstag 1 2 3 4

Wertungslauf vor o

nach o Medikamenteinnahme

Uhrzeit, Fahrtbeginn

Uhrzeit, Medikamenteinnahme

Fehler

1) Überfahren Stoppschild 1 2 3 4 5 6 7 8

2) Geschwindigkeitsüberschreitung 1 2 3 4 5 6 7 8

3) Nichtbetätigung Blinker 1 2 3 4 5 6 7 8

4) Notaus 1 2 3 4 5 6 7 8

Blutdruck Ruhe 1

Ruhe 2

Stoppschild 1

Stoppschild 2

Fahrtende sofort

Fahrtende 2 Min.

Bemerkungen

(Unterschrift)

Beifahrer

Abb. 2: Protokoll für den Fahrttest

die Geschwindigkeit und ein dritter den gefahrenen Lenkwinkel auf der Wedelstrecke bei wegproportionalem Papiervorschub von 17 cm/Runde an. Vom Beifahrer wurde notiert, wie oft die Versuchsperson das Stoppschild überfuhr, den Blinker nicht betätigte, ein Notaus verursachte und die gebotene Geschwindigkeit überschritt (siehe Abb. 2). Eine Überschreitung bis zu 5 km/h wurde dabei noch toleriert. Die gesamte Fahrzeit wurde extern über eine Stoppuhr gemessen.

An physiologischen Parametern wurde der Blutdruck intermittierend und die Herzfrequenz kontinuierlich während der Testfahrt gemessen. Der Blutdruck wurde nach Riva-Rocci ca. 4 Minuten vor Start und unmittelbar vor Start (Ruhewerte), 2 mal während der Testfahrt am Stoppschild, sofort und 2 Minuten nach Ende der Fahrt vom Beifahrer notiert (siehe Abb. 2). Die Herztätigkeit wurde parallel mit allen Blutdruckmessungen und über die gesamte Testfahrt mit einer Schreibgeschwindigkeit des EKGs von 25 mm/sec aufgezeichnet. Dabei wurde für jede Versuchsperson jene bipolare Extremitätenableitung gewählt, die die deutlichsten QRS-Komplexe lieferte, in der Mehrzahl Ableitung II. Um eine simultane Zuordnung von Ereignissen während der Fahrt (Randberührungen, Stoppschild, Reaktionszeitmessung und Notaus) zur jeweiligen Herzfrequenz zu gewinnen, wurden diese mittels der Dichtaste im EKG notiert.

3.2.3. AUSWERTUNG

Tabelle 2 und 3 enthalten die Meßdaten eines Wertungslaufes für die statistische Auswertung am Beispiel der Versuchsperson 3.

Die Herzfrequenzen wurden aus dem EKG über einen Zeitabschnitt von mindestens 12 Sekunden ermittelt. Bei Randberührungen, Reaktionszeitmessungen, Notaus und Stop wurden die Herzfrequenzen unmittelbar an den im EKG markierten Ereignispunkten aus einem kürzeren Zeitabschnitt bestimmt.

Meßwerte über das Fahrverhalten am Simulator

Die Reaktions- und Umsetzzeiten (Definition siehe Legende Tab.3) wurden zwischen 1 und 5 mal je Testfahrt gemessen. Sie waren in Rechteckimpulsen aufgezeichnet. Die Meßgenauigkeit betrug 2/100 Sekunden.

Für die Fehlleistungen während der Fahrt war als Bezugsgröße die Anzahl der Runden vorgesehen. Die geplante Fahrstrecke umfaßte 11 Runden. Bei falschem Abbiegen mußte die Versuchsperson jedoch aus technischen Gründen eine größere Rundenzahl zurücklegen, um den Fahrauftrag zu erfüllen. Trotzdem war bei allen Versuchspersonen die Anzahl der zurückgelegten Runden auf der Autobahn gleich groß, auf der die Wahrscheinlichkeit, Fehlleistungen zu begehen, wesentlich geringer als auf der übrigen Strecke war. Unter Berücksichtigung dieser Tatsache und der Annahme, daß bei einer Fahrzeit von 9 bis 19 Minuten kein Ermüdungseffekt auftritt, wurde die Anzahl der Fehlleistungen wie Notaus, Überfahren des Stoppschildes, Randberührungen, Geschwindigkeitsüberschreitungen und versäumte Blinkerbetätigungen pro Runde gerechnet und aus diesen 5 Größen die Summe der Fehler/Runde bestimmt.

Auch die Anzahl der Bremsungen und starken Beschleunigungen wurde auf eine Runde bezogen.

Aus der gesamten Fahrzeit, der Anzahl der Runden und der Rundenlänge von 852 m wurde die mittlere Geschwindigkeit/Runde errechnet.

Meßgrößen über das Fahrverhalten auf der Wedelstrecke

Maximale und minimale Geschwindigkeit waren aus der auf einem eigenen Kanal des Vierkanalschreibers aufgezeichneten Geschwindigkeitskurve direkt ablesbar.

Ein Durchgang durch die Wedelstrecke von 852 m stellte auf dem Registrierpapier einen Abschnitt von 17 cm Länge dar. Zur Bestimmung der mittleren Geschwindigkeit wurde jeweils über 1 cm dieses Abschnittes dessen mittlere Geschwindigkeit abgelesen und aus der Summe dieser 17 mittleren Teilgeschwindigkeiten

VAR	FMT	SP	BEZ	ERLÄUTERUNGEN
1	2	1- 2	7	Kartennummer
2	2	3- 4	3	Probandennummer 1-12
3	1	5	2	Versuchstag Nr. 1-3
4	1	6	2	vorher = 1 nachher = 2
5	1	7	2	Medikament:Placebo=1,Practolol=2,Diazepam=3
6	1	8	2	Medikament geschätzt:Plac=1,Prac=2,Diaz=3
7	2	9-10	64	<u>HF</u> , Ruhe, Mittel aus 2 (während RR-Ruhe1 u. 2)
8	3	11-13	75	" , Fahrt, Mittel aus 1,2,3,etc. Minuten ^①
9	3	14-16	78	" , Stopschild, sofort, Mittel aus Stop1 u. 2
10	3	17-19	77	" , " , bei RR-Messung, "
11	3	20-22	67	" , " , vor Start, "
12	3	23-25	89	" , höchster Wert während Fahrt überhaupt ^②
13	3	26-28	71	" , niedrigster Wert während Fahrt
14	3	29-31	84	" , während Reaktionszeitmessung, Mittel
15	3	32-34	76	" , während Randberührungen, Mittel
16	3	35-37	135	<u>RR</u> , syst., Ruhe, Mittel aus RR-Ruhe 1 u. 2
17	3	38-40	97	" , diast.,Ruhe, "
18	3	41-43	135	" , syst., Fahrt, Mittel aus 2 x Stopschild und 1 x Fahrtende
19	3	44-46	90	" , diast.,Fahrt, "
20	3	47-49	140	" , syst., höchster Wert
21	3	50-52	100	" , diast.,höchster Wert
22	3	53-55	82	<u>HF</u> , höchster Wert während regulärer Fahrt ^③

Tab. 2: Aufstellung der haemodynamischen Meßdaten eines Wertungslaufes für die statistische Auswertung am Beispiel der Versuchsperson 3. Alle Mittelwerte sind arithmetische Mittel.
 VAR = Variable, FMT = Einleseformatkarten, SP = Spalte, BEZ = Bezeichnung, HF = Herzfrequenz, RR = Blutdruck

① Start und Ziel sind nicht mit berücksichtigt

② mit Ausnahme der Herzfrequenz des seltenen Notausereignisses

③ unter Vernachlässigung der Herzfrequenz der Randberührungen und Reaktionszeitmessungen

VAR	FMT	SP	BEZ	ERLÄUTERUNGEN
1	2	1- 2	8	Kartennummer
2-5				siehe Tab. 2
6	2	8- 9	45	Reaktionszeit ^① , Mittel
7	2	10-11	18	Umsetzzeit ^② , Mittel
8	3	12-14	63	Summe aus Reaktions- u. Umsetzzeit, Mittel
9	1	15	3	Anzahl der Reaktionszeitmessungen
10	2	16-17	18	Notaus (Fahrbahnrandüberschreitungen)
11	2	18-19	0	Überfahren Stoppschild
12	3	20-22	27	Randberührungen
13	2	23-24	9	Geschwindigkeitsüberschreitungen
14	2	25-26	0	versäumte Blinkerbetätigungen
15	3	27-29	54	Summe der Fehler aus VAR 10 - 14
16	3	30-32	227	Bremnungen
17	3	33-35	136	Beschleunigungen
18	2	36-37	43	mittlere Geschwindigkeit/Runde
19	3	38-40	91	mittlere Geschwindigkeit/Wedelstrecke
20	3	41-43	100	maximale " "
21	3	44-46	77	minimale " "
22	1	47	1	Bremnungen (pro Wedelstrecke)
23	2	48-49	17	Lenkwinkeländerungen ^③
24	2	50-51	2	Lenkwinkelkorrekturen ^③
25	2	52-53	14	Abweichungen von der Idealkurve > 2 [E]
26	2	54-55	3	aus VAR 25: Abweichungen v.d. Idealk. > 8 [E]

Tab. 3: Aufstellung der Meßdaten des Fahrverhaltens eines Wertungslaufes für die statistische Auswertung am Beispiel der Versuchsperson 3. Alle Mittelwerte sind arithmetische Mittel. Abkürzungen siehe Legende der Tabelle 2.

① Def.: Zeit vom Aufleuchten der roten Lampe bis zum Verlassen des Gaspedals

② Def.: Zeit vom Verlassen des Gaspedals bis zum Betätigen des Bremspedals

③ Definitionen siehe Seite 40

VAR 6- 8: Angabe in centisec

VAR 10-17: Anzahl/Runde x 100

VAR 18-21: Angabe in km/h

VAR 19-21: Mittel aus 2 Durchgängen, falls VAR 19 mit 1) gekennzeichnet, nur 1 Durchgang
VAR 22-26: Anzahl/Wedelstrecke

arithmetisch die mittlere Geschwindigkeit der gesamten Wedelstrecke bestimmt. Maximale, minimale und mittlere Geschwindigkeit wurden in der Regel über zwei Durchgänge gemittelt; in 11 von insgesamt 72 Testfahrten wurde die Wedelstrecke nur einmal durchlaufen.

Die Bremungen auf der Wedelstrecke erschienen auf dem Kanal, der bei zeitkonstantem Papiervorschub die Reaktionszeitmessung zuließ.

Der gefahrene Lenkwinkel auf der Wedelstrecke ergab ein Kurvenbild, das durch die Bewegungen des Schreibers in Ordinatenrichtung entsprechend der Größe des eingeschlagenen Lenkwinkels in Abhängigkeit von der Bewegung des Papiers in Richtung der Abszisse entsprechend dem zurückgelegten Weg entstand. Die Zahl der Lenkwinkeländerungen ist durch die Anzahl der in der Kurve enthaltenen Wendepunkte gegeben. Nicht berücksichtigt wurden dabei aus technischen Gründen minimale Schwankungen des Kurvenverlaufes (unter 1 Ordinateneinheit bzw. innerhalb 2 Einheiten und unter 3 mm in Abszissenrichtung).

Als Lenkwinkelkorrekturen waren jene Kurvenbilder charakterisiert, bei denen eine in Abszissenrichtung aufgetragene Gerade zwei Schnittpunkte mit der Kurve in einem Abstand von höchstens 4 mm ergab und die auf die Gerade errichtete Höhe durch das Kurvenmaximum (bzw. -minimum) eine Länge von mindestens 6 Einheiten haben mußte. Das durch die beiden Schnittpunkte gekennzeichnete Kurvenstück durfte nur einmal als Lenkwinkelkorrektur gezählt werden.

In die beschriebene Kurve konnte die von GUBITZ (61) aufgestellte Idealkurve eingezeichnet werden, die den optimalen Lenkwinkel, der geschwindigkeitsabhängig ist, bezogen auf die Fahrbahnmitte der Wedelstrecke darstellt. Wir verwendeten jene ideale Lenkwinkelkurve, die für eine Geschwindigkeit bis zu ca. 80 km/h erstellt war. Abweichungen der gefahrenen Kurve waren charakterisiert durch 2 nebeneinander liegende Schnittpunkte mit der Idealkurve, wobei der Punkt der maximalen Abweichung des gefahrenen Lenkwinkels zum optimalen Lenkwinkel mindestens 2 Einheiten betragen mußte. Eigens aufgeführt wurde die Anzahl

der starken Abweichungen mit einer maximalen Differenz von über 8 Einheiten.

Für alle 72 Wertungsläufe waren die 37 Meßgrößen pro Wertungslauf vollzählig gemessen, ausgewertet und in die Tabellen (Beispiel siehe Tab. 2 und 3) eingetragen worden. Erst danach wurde der Medikamentenschlüssel gebrochen und die Variable 5 der Tabellen ausgefüllt.

Zur Beurteilung der fahrbedingten Kreislaufänderungen wurden 4 zusätzliche Variable gebildet, indem die Differenzen der Herzfrequenzen von Fahrtwert minus Ruhewert (Tab. 2: VAR 8 - VAR 7), höchster Wert während Fahrt minus Ruhewert (Tab. 2: VAR 12 - VAR 7), höchster Wert während regulärer Fahrt minus Ruhewert (Tab. 2: VAR 22 - VAR 7) und die Differenz des systolischen Blutdrucks während Fahrt minus systolischer Ruheblutdruck (Tab. 2: VAR 18 - VAR 16) gebildet wurden. Insgesamt mußten somit 41 Variable statistisch geprüft werden.

3.3. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Statistisch geprüft werden sollten:

I. Medikamentenwirkungen

- a) ob zwischen den Meßgrößen vor und nach Medikamentengabe hinsichtlich der zentralen Tendenz und Dispersion Unterschiede bestehen,
- b) ob diese medikamenteninduzierten Änderungen für die 3 verwendeten Substanzen unterschiedlich sind.

II. Einübungseffekt

- a) intradian: ob Unterschiede vor und nach Placebogabe vorhanden sind,
- b) interdian: ob Differenzen zwischen den Meßwerten vor Medikamentengabe an den 3 Versuchstagen zu erkennen sind.

III. Korrelationen der 43 Variablen untereinander

1. Die Meßgrößen vor und nach Medikamentengabe wurden im gepaarten t-Test nach STUDENT verglichen:

Medikament a: Placebo

Medikament b: Practolol

Medikament c: Diazepam

Für jede Versuchsperson wird x_d , die Differenz des Vorher-Meßwertes (x_v) und des Nachher-Meßwertes (x_n) gebildet. Aus dem Mittelwert aller Differenzen ($\bar{x}_d$) und ihrer Standardabweichung (s_d) wird die Prüfgröße t

$$t = \bar{x}_d \cdot \sqrt{N} / s_d$$

gebildet. Die Nullhypothese fehlender Differenzen ($\bar{x}_d = 0$) wird gegen die Hypothese bestehender Differenzen ($\bar{x}_d \neq 0$) getestet.

Eine Medikamentenwirkung ist bei diesem Vorgehen nur unter ganz bestimmten Bedingungen statistisch zu sichern. Aus dem Befund, daß sich die Meßgröße x nach Placebo nicht signifikant und nach dem Medikament b signifikant ändert, darf noch keine statistisch gesicherte Wirkung des Medikamentes b abgeleitet werden. Es ist zu fordern, daß die placebobedingte Änderung und die medikamentbedingte Änderung signifikant unterschiedlich sind.

Wichtige Abkürzungen:

$\bar{x}$	arithmetischer Mittelwert
s	Standardabweichung
s^2	Varianz
N	Anzahl der Versuchspersonen
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
d	Index für Differenz
v	Index für vorher
n	Index für nachher

2. Deshalb wurden auch die placebo- und medikamentbedingten Änderungen im gepaarten t-Test miteinander verglichen:

a: Änderung nach Practolol versus Änderung nach Placebo

b: " " Diazepam " " " "

c: " " Practolol " " " Diazepam

Dabei wurden z.B. für Fall a folgende Differenzen gebildet:

(Placebo = a, Practolol = b)

Differenz der Vorher-Meßwerte $\bar{x}_{d,v} = \bar{x}_{v,b} - \bar{x}_{v,a}$

" " Nachher-Meßwerte $\bar{x}_{d,n} = \bar{x}_{n,b} - \bar{x}_{n,a}$

" " Differenzen $\bar{x}_{d,d} = \bar{x}_{d,v} - \bar{x}_{d,n}$

Alle Differenzen wurden im gepaarten t-Test geprüft. Sofern signifikante Unterschiede zwischen den Ausgangswerten ($\bar{x}_v$) bestehen, ist dies bei den einzelnen Meßgrößen angegeben. Die placebo- und medikamentbedingten Änderungen wurden auf der Grundlage der Differenz der Differenzen ($\bar{x}_{dd}$) beurteilt.

3. Bei einer starken Streuung der Ausgangswerte, bezogen auf die Stichprobe der Versuchspersonen, kann die Beurteilung der relativen Änderung (in % des Ausgangswertes) sinnvoller sein und weniger streuen als die absolute Änderung. Bei der Beurteilung der Absolutwerte sind Anstiege einer Meßgröße von 10 auf 20 und von 1 auf 11 gleichwertig, bei der Beurteilung der Relativwerte sind Anstiege von 10 auf 20 und von 1 auf 2 gleichwertig. Weiterhin können Fehler, die durch nicht normalverteilte Ausgangswerte bedingt sind, bei Beurteilung der Relativwerte ausgeschlossen werden.

Bei unserem Zahlenmaterial ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede bei Beurteilung der absoluten und der relativen Änderung (wie unter 1. und 2. beschrieben). Nur in Einzelfällen war das Signifikanzniveau der medikamentbedingten Änderung bei Beurteilung der Relativwerte um eine Stufe höher. Bei der Besprechung der Ergebnisse haben wir die Relativwerte daher nicht berücksichtigt.

4. Bei der Untersuchung verschiedener Medikamente in randomisierter Reihenfolge jeweils bei der gleichen Probandengruppe ist zu erwarten, daß die Kontrollwerte vor Medikamentengabe gleich sind. Nach der statistischen Feststellung, daß die Kontrollwerte gleich sind, können die Medikamentenwirkungen durch Vergleich der Meßgrößen nach Gabe der verschiedenen Medikamente festgestellt werden. Diese Methodik ist generell unempfindlicher als das unter 2. beschriebene Vorgehen und ergibt häufig falsche Ergebnisse, kann aber bei fraglichen Ergebnissen mitberücksichtigt werden.

5. Einübungseffekt

Die Placebowirkung ist in diesem Versuchsansatz wohl in erster Linie als Einübungseffekt durch Wiederholung des Versuchsauflaufes am gleichen Versuchstag zu bewerten (intradianer Einübungseffekt). Der Einübungseffekt über mehrere Versuchstage hinweg kann durch Vergleich der Kontrolluntersuchungen vor Medikamentengabe beurteilt werden, wenn das unter 1. beschriebene statistische Vorgehen angewendet wird und als unabhängige Größe an Stelle des Medikamentes der Tag gewählt wird.

- a 1. Versuchstag
- b 2. Versuchstag
- c 3. Versuchstag

6. Dispersion

Was besagt eine unterschiedliche Streuung (Varianz, Dispersion) einer Meßgröße vor und nach Medikamentengabe?

Medikamentenwirkungen sind oft von der normalen oder abnormen Ausgangslage der Versuchsperson abhängig. Diese unterschiedliche Medikamentenwirkung ist gelegentlich auch innerhalb einer relativ homogenen Gruppe normaler Versuchspersonen nachweisbar. So kann ein physiologischer Parameter x unter Medikamenteneinfluß z.B. um so stärker abnehmen, je höher der Kontrollwert ist. In diesem Fall ist die Streuung von x nach Medikamentengabe kleiner als vor Medikamentengabe.

Unterschiede der Dispersion werden üblicherweise mit dem F-Test

geprüft, der allerdings nur auf unverbundene Stichproben anwendbar ist. Bei verbundenen Stichproben läßt sich die Nullhypothese der Varianzgleichheit ($s_v^2 = s_n^2$) gegen die Hypothese der Varianzungleichheit ($s_v^2 \neq s_n^2$) durch die Prüfgröße

$$t_s = \frac{(s_v^2 - s_n^2) \sqrt{n-2}}{\sqrt{4 s_v^2 \cdot s_n^2 (1 - r_{vn}^2)}}$$

anhand der STUDENT-Verteilung prüfen (siehe CLAUSS und EBNER [27] S. 221).

7. Korrelationsrechnungen

Die Korrelationen aller 43 Variablen untereinander wurden aus den Vorher-Meßwerten der insgesamt 36 Versuche des 2., 3. und 4. Versuchstages erstellt. Für den Korrelationskoeffizienten r besteht die Beziehung: $r = s_{xy} / s_x \cdot s_y$, die auf Signifikanz gegen Null geprüft wurde.

Bei erwarteten richtungsgebundenen Änderungen nach Medikamentengabe, wie z.B. die Wirkung von Practolol auf die Herzfrequenz, kann t einseitig geprüft werden und führt dann zu einem höheren Signifikanzniveau als die Prüfung auf zweiseitige Vertrauensgrenzen. In unserer Arbeit wird die Irrtumswahrscheinlichkeit p einheitlich für alle t -Tests nach der STUDENT-Verteilung für zweiseitige Vertrauensgrenzen ($2p$) angegeben und die Signifikanzgrenze bei 0,05 festgesetzt.

4. E R G E B N I S S E

4.1. HERZFREQUENZ

1. Die Herzfrequenz nimmt nach Practolol umso stärker ab, je höher der Ausgangswert ist. Aus Abb. 3 und Tab. 5 bis 14 ist dieses Verhalten unter den jeweils verschiedenen Bedingungen (z.B. Ruhe, Fahrt, etc.) ersichtlich. Dabei korrelieren in unserem Versuchspersonenkollektiv die Ausgangswerte unter Fahrbedingungen signifikant mit den Abnahmen der Herzfrequenz nach Practololgabe (siehe Tab. 4). Wie aus Abb. 3 weiter hervorgeht, verändert Practolol bei einem Ausgangswert bis zu 70 Schläge/Minute die Herzfrequenz nicht, zwischen 70 und 80 Schläge/Minute vermindert es die Frequenz nicht signifikant und bei Ausgangswerten über 80 Schläge/Minute zeigt Practolol ein deutliches

	HF	r	2α
steigen- der Ausgangs- wert ↓	Ruhe	-0,3643	n.s.
	Stop, vor Start	-0,6463	0,05
	niedrigster Wert	-0,8214	0,01
	Stop, RR-Messung	-0,8206	0,01
	Fahrt	-0,8353	0,001
	Stop, sofort	-0,7057	0,05
	Randberührung	-0,8684	0,001
	Reaktionszeitmess.	-0,7909	0,01
	höchster Wert ^①	-0,8369	0,001
	höchster Wert ^②	-0,8264	0,001

Tab 4: Korrelationen (r = Korrelationskoeffizient) der Ausgangswerte der Herzfrequenz (HF) mit den practololbedingten Herzfrequenzabnahmen unter den verschiedenen Bedingungen der Testfahrt (Anordnung der Ausgangswerte nach steigender Herzfrequenz). Signifikanzgrenzen ($n = 12$): $2\alpha < 0,05$ für $r > 0,5760$, $2\alpha < 0,01$ für $r > 0,7079$, $2\alpha < 0,001$ für $r > 0,8233$

① entspricht Variable 22 in Tab. 2

② entspricht Variable 12 in Tab. 2

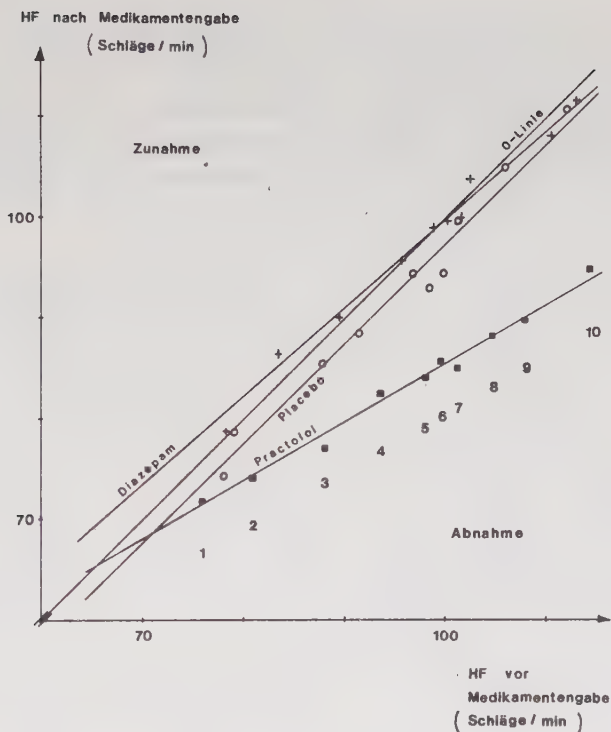


Abb. 3: Medikamentenbedingte Herzfrequenzänderung nach Practolol (■), Placebo (o) und Diazepam (+) in Abhängigkeit vom Ausgangswert der Herzfrequenz unter verschiedenen Bedingungen während der Fahrttests

- 1 Herzfrequenz in Ruhe
- 2 " am Stoppschild vor Start
- 3 " , niedrigster Wert während Fahrt
- 4 " am Stoppschild während RR-Messung
- 5 " während Fahrt
- 6 " am Stoppschild
- 7 " während Randberührungen
- 8 " während Reaktionszeitmessung
- 9 " , höchster Wert während regulärer Fahrt
- 10 " , höchster Wert während Fahrt überhaupt

Bei dieser Darstellungsweise liegen alle Versuchspaare - vor und nach Practololgabe -, bei denen keine Änderung eintritt, auf der O-Linie; eine Abnahme nach Practolol ist im rechten, eine Zunahme im linken Feld von der O-Linie angezeigt.

(signifikantes), oben beschriebenes Verhalten. Dies trifft für Placebo und Diazepam nicht zu. Nach Placebo ist eine nahezu gleich starke Abnahme unter allen Ausgangsfrequenzen feststellbar (nahezu parallele Gerade zur O-Linie). Für Diazepam zeigt die Abb. 3, daß bei einer Ausgangsfrequenz unter 100 Schläge/Minute postmedikamentös die Herzfrequenz geringfügig zunimmt, über 100 Schläge/Minute geringfügig abnimmt.

Offenbar gilt das oben beschriebene Verhalten der Frequenz nach Practolol auch für das Verhalten der Herzfrequenz unter jeweils gleicher Bedingung für das Kollektiv von 12 Versuchspersonen, da die Standardabweichung der Herzfrequenz nach Practolol regelmäßig kleiner ist als vor Practolol, was mit Ausnahme von 3 Testbedingungen (Tab. 5, 10 und 12) bei allen anderen Bedingungen statistisch gesichert werden konnte. Bei zwei der Ausnahmen (Tab. 10 und 12) nähert sich die Abnahme der Standardabweichung nach Practolol mit $2p < 0,10$ eben der Signifikanzgrenze. Diese nicht nur absolute, sondern auch relative Abnahme der Standardabweichung ist durchwegs bei den höheren Ausgangsherzfrequenzen deutlicher.

Andererseits wurde für Placebo oder Diazepam ein ähnliches Verhalten nicht festgestellt. Nach Diazepam kommt es unter allen geprüften Bedingungen zu einer Zunahme der Standardabweichung, die besonders in Tab. 6 und 11 sichtbar wird, wo bei identischen Herzfrequenzen vor und nach Diazepam die Standardabweichung um 2,0 bzw. 2,4 Schläge/Minute nach Diazepam zunimmt. Nur in einem Fall (Ruheherzfrequenz Tab. 5) konnte diese Zunahme statistisch gesichert werden. Die Standardabweichung nach Diazepam ist deutlich, meist signifikant höher als die nach Practolol, in einigen Fällen (Tab. 11 und 12) auch deutlich höher als die nach Placebo.

Die Tabellen 5 bis 14 stellen die Herzfrequenzen vor und nach Medikation unter den verschiedenen Bedingungen der Testfahrt dar. Abbildung 4 zeigt am Beispiel einer nicht ausgewählten Versuchsperson (VP 3) den Verlauf der Herzfrequenz während der Testfahrten vor und nach Practololgabe einschließlich der

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	77,8		8,4	75,8		10,5	78,3		8,9
Medikament	74,2		8,5	71,8		9,9	78,6		12,2
Differenz	-3,6		5,4	-4,1		4,6	0,3		5,3
2p<	0,05			0,05			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-0,5		5,5	3,9		8,2	-4,4		8,3
2p<	n.s.			n.s.			0,10		

Tab. 5: Ruheherzfrequenz

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	96,7		13,5	98,0		15,0	98,8		15,9
Medikament	94,4		14,7	84,1		10,0	98,8		17,9
Differenz	-2,3		4,9	-13,9		6,9	0,0		8,4
2p<	n.s.			0,001			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-11,7		6,9	2,3		10,1	-13,9		11,7
2p<	0,001			n.s.			0,01		

Tab. 6: Herzfrequenz während Fahrt

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	112,2		15,9	114,3		15,7	112,9		15,7
Medikament	110,8		17,6	94,9		10,4	111,4		18,4
Differenz	-1,4		9,5	-19,4		7,4	-1,5		8,6
2p<	n.s.			0,001			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-18,0		9,7	-0,1		13,4	-17,9		12,7
2p<	0,001			n.s.			0,001		

Tab. 7: höchste Herzfrequenz während Fahrt überhaupt

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	106,1		15,0	107,8		17,8	110,4		17,5
Medikament	105,1		17,2	89,8		10,8	108,1		20,6
Differenz	-1,0		8,2	-18,0		10,3	-2,3		9,2
2p<	n.s.			0,001			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-17,0		12,4	-1,3		14,9	-15,7		14,9
2p<	0,001			n.s.			0,01		

Tab. 8: höchste Herzfrequenz während regulärer Fahrt

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	87,8		11,3	88,0		13,8	89,6		13,8
Medikament	85,3		14,5	77,0		8,4	90,0		15,6
Differenz	-2,5		5,8	-11,0		8,4	0,4		6,7
2p<	n.s.			0,001			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-8,5		9,8	2,9		6,8	-11,4		12,8
2p<	0,05			n.s.			0,05		

Tab. 9: niedrigste Herzfrequenz während Fahrt

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	98,3		13,6	99,5		15,0	101,5		16,4
Medikament	93,1		14,6	85,8		10,9	100,0		18,7
Differenz	-5,2		8,3	-13,8		8,5	-1,5		8,2
2p<	0,10			0,001			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-8,6		10,1	3,7		12,0	-12,3		14,6
2p<	0,05			n.s.			0,05		

Tab. 10: Herzfrequenz am Stoppschild, sofort

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	91,3	13,5	93,4	17,3	95,8	15,8
Medikament	88,5	11,9	82,4	11,3	95,8	18,2
Differenz	-2,8	7,2	-11,0	8,8	0,0	10,0
2p<	n.s.		0,01		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-8,2	9,4	2,8	13,3	-11,0	15,2
2p<	0,05		n.s.		0,05	

Tab. 11: Herzfrequenz am Stopschild, während Blutdruckmessung

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	79,0	9,4	80,8	13,2	83,4	12,1
Medikament	78,7	8,6	74,1	10,6	86,3	15,3
Differenz	-0,3	6,9	-6,8	5,1	2,9	7,7
2p<	n.s.		0,001		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-6,4	8,6	3,3	8,4	-9,7	10,3
2p<	0,05		n.s.		0,01	

Tab. 12: Herzfrequenz am Stopschild, vor Start

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	101,3	14,9	104,6	15,0	102,5	16,2
Medikament	99,9	13,8	88,2	9,6	103,1	18,2
Differenz	-1,4	7,3	-16,4	8,9	0,6	9,1
2p<	n.s.		0,001		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-15,0	11,1	2,0	12,8	-17,0	11,4
2p<	0,001		n.s.		0,001	

Tab. 13: Herzfrequenz während Reaktionszeitmessung

	Placebo ^①		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	99,8	15,2	101,2	14,4	100,3	15,1
Medikament	94,5	16,1	85,1	8,1	99,7	15,4
Differenz	-5,3	6,6	-16,1	8,5	-0,6	8,4
2p<	0,05		0,001		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-10,7	8,8	4,8	9,1	-15,5	12,2
2p<	0,01		n.s.		0,01	

Tab. 14: Herzfrequenz während Randberührungen

① n = 11 (Versuchsperson 10 führte den Placebofahrttest ohne Randberührung durch)

dabei aufgetretenen verschiedenen Fahrbedingungen.

2. Unter allen Bedingungen (Tab. 5 bis 14) nimmt die Herzfrequenz nach Practololgabe signifikant, meist hochsignifikant ($2p < 0,01$ und $0,001$) ab. Diese Abnahme ist mit Ausnahme der Bedingung „Ruheherzfrequenz“ unter allen untersuchten Fahrbedingungen signifikant größer als die durch Placebo induzierte Abnahme und signifikant unterschiedlich zu der durch Diazepam induzierten Änderung. Die durch Placebo und Diazepam hervorgerufenen Änderungen der Herzfrequenz sind unter allen untersuchten Bedingungen nicht signifikant unterschiedlich.

Die signifikante Abnahme der Ruheherzfrequenz nach Practolol um 4,1 Schläge/Minute unterscheidet sich von der signifikanten Abnahme der Ruheherzfrequenz nach Placebo um 3,6 Schläge/Minute nicht signifikant. Die signifikante Abnahme der Ruheherzfrequenz nach Practolol ist daher nicht als practololbedingte Wirkung anzusehen. Vergleicht man die Frequenzabnahme nach Practolol mit der Frequenzänderung nach Diazepam, so erreicht dieser Unterschied mit $2p < 0,10$ nicht ganz das Signifikanzniveau. Die Ruheherzfrequenz ist nach Practololgabe signifi-

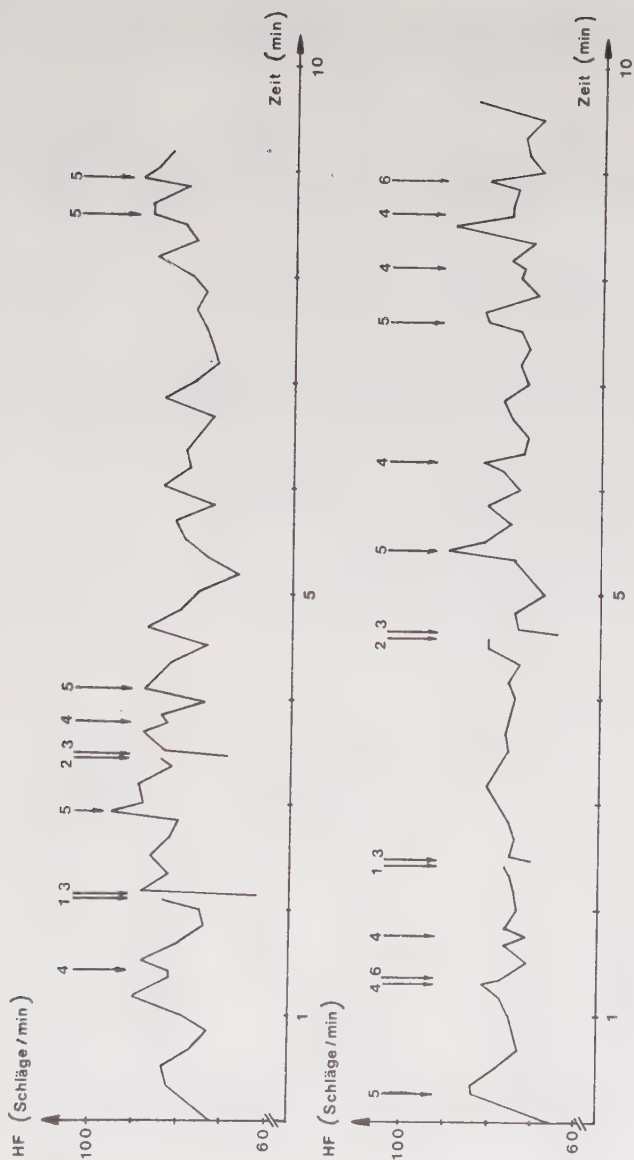


Abb. 4: Verlauf der Herzfrequenz der Versuchsperson 3 während der Testfahrten ohne Medikation (oben) und mit Practolol (unten) am gleichen Versuchstag unter gleichzeitiger Berücksichtigung der dabei aufgetretenen Ereignisse (Messung der Herzfrequenz alle 10 Sekunden) 1 1. Stopschild, 2 2. Stopschild, 3 Start nach RR-Messung, 4 Randberührung, 5 Reaktionszeitmessung, 6 Notaus.

kant kleiner als nach Diazepamgabe ($2p < 0,05$), allerdings liegen die Kontrollwerte vor Practololgabe auch etwas niedriger (n.s.).

Nach Practololgabe nimmt z.B. die Herzfrequenz während Fahrt (Tab. 6) um 13,9 Schläge/Minute (14 %) und die maximale Frequenz (Tab. 7) um 19,4 Schläge/Minute (17 %) ab. Ein ähnliches Verhalten kann für Placebo und Diazepam nicht beobachtet werden. Die Herzfrequenzänderung nach Diazepamgabe ist nicht richtungsgebunden und bewegt sich im Bereich von + 2,9 bis - 2,5 Schläge/Minute, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Unter Fahrbedingungen ist die Herzfrequenzabnahme nach Placebogabe mit Ausnahme einer Fahrbedingung nicht signifikant verändert. Bei der sofortigen Messung am Stoppschild (Tab. 10) nähert sich die Frequenzabnahme nach Placebo dem Signifikanzniveau mit $2p < 0,10$ und überschreitet es bei der Fahrsituation Randberührung (Tab. 14) mit $2p < 0,05$. Dieser als Placeboeffekt interpretierbare Befund unterscheidet sich signifikant von der Herzfrequenzabnahme nach Practolol.

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm$ s	$\bar{x}$	$\pm$ s	$\bar{x}$	$\pm$ s
Kontrolle	18,9	7,2	22,2	8,1	20,6	10,3
Medikament	20,3	9,5	12,3	3,1	20,3	10,2
Differenz	1,3	6,3	-9,8	6,3	-0,3	8,0
$2p <$	n.s.		0,001		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-11,2	9,3	-1,7	11,5	-9,5	10,8
$2p <$	0,01		n.s.		0,05	

Tab. 15: Differenz der Herzfrequenz während Fahrt minus Ruheherzfrequenz

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	34,4		9,2	38,5		9,1	34,7		11,1
Medikament	36,6		12,8	23,2		4,6	32,8		11,2
Differenz	2,2		10,0	-15,3		7,2	-1,8		8,5
2p<	n.s.			0,001			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-17,5		11,9	-4,0		13,8	-13,5		12,9
2p<	0,001			n.s.			0,01		

Tab. 16: Differenz der höchsten Herzfrequenz während Fahrt
überhaupt minus Ruheherzfrequenz

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	28,3		8,1	32,0		11,6	32,2		12,7
Medikament	30,9		12,6	18,1		3,6	29,5		13,0
Differenz	2,6		9,4	-13,9		9,9	-2,7		8,9
2p<	n.s.			0,001			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-16,5		13,8	-5,3		15,8	-11,3		13,6
2p<	0,01			n.s.			0,05		

Tab. 17: Differenz der höchsten Herzfrequenz während regulärer
Fahrt minus Ruheherzfrequenz

3. Mit den bisherigen Daten ist noch nicht einwandfrei festgestellt, ob der fahrtbedingte Frequenzanstieg per se durch Practolol vermindert wird. Tab. 15 bis 17 zeigen, daß der fahrtbedingte Frequenzanstieg durch Practolol hochsignifikant ($2p < 0,001$) um durchschnittlich 42,5 % reduziert wird und durch Placebo und Diazepam nicht beeinflußt wird. Die durch Practolol hervorgerufene signifikante Verminderung der Standardabweichung in Tab. 15 bis 17 ist nach Placebo und Diazepam nicht zu finden. Sie ist nach Practolol signifikant niedriger als nach Placebo und nach Diazepam.

4.2. BLUTDRUCK

1. diastolischer Blutdruck

Tabelle 18 bis 20 zeigen den diastolischen Blutdruck unter den verschiedenen geprüften Bedingungen (Ruhe, Fahrt und höchster Wert).

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	75,2	8,4	75,6	11,9	77,0	8,5
Medikament	78,5	8,7	78,8	10,1	79,4	10,2
Differenz	3,3	9,6	3,2	6,8	2,4	9,8
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-0,2	11,6	-0,9	12,1	0,8	8,1
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 18: diastolischer Ruheblutdruck

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	77,3	12,2	79,5	13,1	80,7	17,9
Medikament	80,3	17,8	79,6	8,8	78,4	9,4
Differenz	2,9	14,6	0,1	8,3	-2,3	11,8
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-2,8	18,7	-5,2	23,0	2,3	11,3
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 19: diastolischer Blutdruck während Fahrt

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	85,4		10,8	85,4		14,5	88,3		18,7
Medikament	88,3		17,8	85,8		10,6	85,0		9,3
Differenz	2,9		13,0	0,4		10,8	-3,3		13,9
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-2,5		20,1	-6,3		22,5	3,8		12,6
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 20: höchster diastolischer Blutdruck

Der diastolische Blutdruck wird unter allen untersuchten Bedingungen (Tab. 18 bis 20) durch keines der Medikamente richtungsgebunden verändert.

Unter 2 Bedingungen (Tab. 19 und 20) nimmt die Streuung des diastolischen Blutdruckes nach Placebo deutlich zu, davon in einem Fall (Tab. 20) signifikant, während die Streuungen nach Practolol und nach Diazepam auf etwa gleiche Werte abnehmen, wobei die Abnahme nach Practolol nicht ganz signifikant und jene nach Diazepam auf Grund höherer Ausgangswerte signifikant ist.

2. systolischer Blutdruckdruck

Tabelle 21 bis 23 zeigen den systolischen Blutdruck unter den verschiedenen geprüften Bedingungen (Ruhe, Fahrt und höchster Wert).

Practolol vermindert signifikant den systolischen Blutdruck während Fahrt (Tab. 22) und den höchsten gemessenen systolischen Blutdruck (Tab. 23). Der systolische Ruheblutdruck (Tab. 21) wird durch Practolol nicht verändert.

Placebo beeinflusst die systolischen Blutdruckwerte nicht

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	127,9	13,7	126,8	9,8	134,1	16,0
Medikament	128,8	13,9	124,9	8,5	129,3	16,3
Differenz	0,9	14,8	-1,9	6,2	-4,8	12,3
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-2,8	16,8	-5,8	20,8	2,9	12,8
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 21: systolischer Ruheblutdruck

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	137,3	20,7	139,2	17,5	146,3	28,3
Medikament	137,6	22,6	126,1	10,7	138,0	17,5
Differenz	0,3	19,5	-13,1	13,4	-8,3	18,5
2p<	n.s.		0,01		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-13,3	25,5	-8,5	32,5	-4,8	13,9
2p<	0,10		n.s.		n.s.	

Tab. 22: systolischer Blutdruck während Fahrt

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	145,0	20,4	148,3	24,7	154,2	28,1
Medikament	145,0	22,7	132,9	10,5	144,2	18,1
Differenz	0,0	20,0	-15,4	21,5	-10,0	19,1
2p<	n.s.		0,05		0,10	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-15,4	31,4	-10,0	35,4	-5,4	23,6
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	

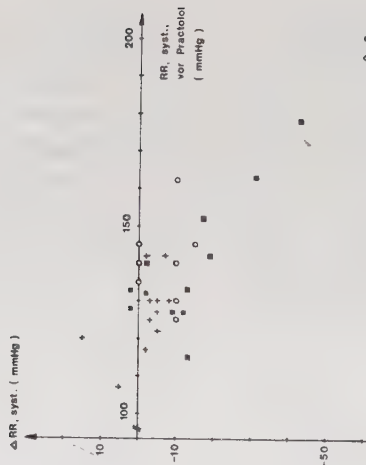
Tab. 23: höchster systolischer Blutdruck

(Tab. 21 bis 23: nahezu identische Werte vor und nach Placebogabe). Vergleicht man unter der Bedingung in Tab. 22 (systolischer Blutdruck während Fahrt) die durch Placebo und Practolol bedingten Änderungen oder vergleicht man die systolischen Blutdrucke nach Placebo und Practolol miteinander, so wird mit $2p < 0,10$ eine Signifikanz nicht ganz erreicht. Ähnliches gilt für den höchsten systolischen Blutdruckwert (Tab. 23) mit dem Unterschied, daß hier der Meßwert nach Practolol signifikant niedriger liegt als der Meßwert nach Placebo und daß der Unterschied der medikamentinduzierten Änderungen im gepaarten t-Test hier größer als 0,10 ist.

In der Diazepamserie liegen die Ausgangswerte, verglichen mit dem Ausmaß der induzierten Änderung, deutlich höher als die Ausgangswerte in den Practolol- und Placeboserien (Tab. 21 bis 23). Dieser Unterschied der Ausgangswerte ist beim systolischen Ruheblutdruck zwischen 134,1 mmHg vor Diazepambehandlung und 126,8 mmHg vor Practololbehandlung signifikant ($2p < 0,05$) ausgeprägt. Der systolische Ruheblutdruck ist unter 41 Variablen die einzige, bei der ein signifikanter Unterschied in den Kontrollwerten besteht, der bei dem beschriebenen Versuchsansatz als zufällig gewertet werden muß.

Auch nach Diazepam nimmt der systolische Blutdruck im Mittel ab, diese Abnahme ist allerdings nicht statistisch signifikant. Auf Grund der beschriebenen höheren Ausgangswerte sind die postmedikamentösen systolischen Blutdruckwerte nach Diazepam höher als nach Practolol, im Falle des Blutdruckes während Fahrt (Tab. 22) und des höchsten Wertes (Tab. 23) mit $2p < 0,05$ signifikant höher, und nahezu identisch mit den Werten nach Placebo. Die Standardabweichung nach Diazepamgabe (mit Ausnahme des systolischen Ruheblutdruckes) vermindert sich deutlich, liegt aber um mindestens zwei Drittel über der nach Practolol.

A



B

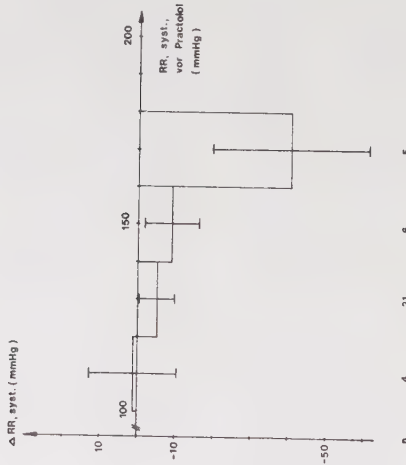


Abb. 5: Änderung systolischer Blutdruckwerte nach Practolol (ΔRR) in Abhängigkeit von den dazugehörigen Ausgangswerten (RR)
 A: Ausgangswerte der 12 Versuchspersonen unter den verschiedenen Bedingungen: Ruhewerte (+), mittlere Fahrwerte (•) und höchste Werte (o)
 B: Ausgangswerte zusammengefaßt in 4 Gruppen (von 100 - 120 mmHg, 121 - 140 mmHg, 141 - 160 mmHg und > 161 mmHg) und deren mittlere Änderung (und Standardabweichung)

Wie Abb. 5 zeigt, ist die Abnahme des systolischen Blutdruckes nach Practolol umso größer, je höher der Ausgangswert ist. Erst bei einem Ausgangswert über 150 mmHg nimmt der systolische Blutdruck nach Practolol regelmäßig ab.

Anscheinend gilt dies auch für das Verhalten des systolischen Blutdruckes unter der jeweils gleichen Bedingung für das Versuchspersonenkollektiv, da nach Practololgabe die Standardabweichung umso stärker erniedrigt ist, je höher der mittlere Blutdruckwert für das Versuchspersonenkollektiv ist. So nimmt die Standardabweichung des höchsten Blutdruckwertes (Tab. 23) nach Practolol signifikant ab, die des systolischen Blutdruckes während Fahrt (Tab. 22) nicht ganz signifikant und die des Ruheblutdruckes nur geringfügig (n.s.) ab. In den ersten beiden Fällen ist die Standardabweichung nach Practolol signifikant niedriger als die nach Placebo.

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	9,4	14,1	12,3	12,6	12,2	21,1
Medikament	8,8	15,2	1,2	6,6	8,8	9,1
Differenz	-0,7	10,5	-11,2	11,3	-3,4	19,0
2p<	n.s.		0,01		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-10,5	12,2	-2,8	25,0	-7,8	19,1
2p<	0,05		n.s.		n.s.	

Tab. 24: Differenz des systolischen Blutdruckes während Fahrt minus systolischer Ruheblutdruck

Tabelle 24 zeigt den fahrtbedingten systolischen Blutdruckanstieg und dessen Beeinflussung durch die 3 Medikamente. Practolol verringert als einziges der 3 Medikamente signifikant (um 90 %) den fahrtbedingten systolischen Blutdruckanstieg per se. Diese Abnahme ist signifikant unterschiedlich zu der nach Placebo. Die durch Practolol und Diazepam indu-

zierten Änderungen sind zwar nicht signifikant unterschiedlich, aber bei gleichen Ausgangswerten ist der systolische Blutdruckanstieg nach Practolol signifikant niedriger als nach Diazepam.

Da der diastolische Blutdruck durch Practolol nicht verändert wird und der systolische Blutdruckanstieg unter Streßbedingungen (während Fahrt [Tab. 22] und höchster Wert [Tab. 23]) nach Practolol signifikant abnimmt, wird auch die Blutdruckamplitude unter Streßbedingungen verringert.

4.3. FAHRVERHALTEN

Genaue Angaben über die in den folgenden Tabellen enthaltenen Zahlen sind aus Tabelle 3 ersichtlich.

Reaktions- und Umsetzzeit

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	43,4		10,2	47,4		10,8	44,8		12,4
Medikament	41,8		5,7	41,6		6,1	43,7		10,3
Differenz	-1,7		9,1	-5,8		9,7	-1,1		8,1
2p<	n.s.			0,10			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-4,2		11,1	0,6		9,6	-4,8		13,4
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 25: Reaktionszeit

Vorweg ist zu bemerken, daß die während angespannter Fahrt gemessene Reaktionszeit erheblich länger ist als bei üblicher Messung der Reaktionszeit, wobei die Versuchsperson sich nur auf diese Messung konzentriert. Obwohl die Reaktionszeit-

messungen jeweils auf den gleichen Streckenabschnitten durchgeführt wurden, bestehen bei der gleichen Versuchsperson und auch innerhalb der gesamten Gruppe erhebliche Streuungen (für die gesamte Gruppe ist die Standardabweichung größer als 20 % des Meßwertes). Nach Placebo und nach Diazepam ergeben sich keine richtungsgebundenen Änderungen, eine Abnahme der Reaktionszeit um 12 % nach Practolol erreicht mit $2p < 0,10$ nicht ganz das Signifikanzniveau.

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	24,2		5,7	26,4		11,9	29,5		10,0
Medikament	26,7		4,8	24,0		7,0	26,8		6,7
Differenz	2,5		7,5	-2,4		8,6	-2,7		7,3
$2p <$	n.s.			n.s.			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-4,9		10,2	-5,2		9,2	0,3		5,8
$2p <$	n.s.			0,10			n.s.		

Tab. 26: Umsetzzeit

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	67,6		13,2	73,8		19,6	74,3		17,3
Medikament	68,4		7,2	65,6		8,3	70,5		10,5
Differenz	0,8		14,0	-8,3		13,8	-3,8		8,5
$2p <$	n.s.			0,10			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-9,1		16,6	-4,6		12,5	-4,5		13,4
$2p <$	0,10			n.s.			n.s.		

Tab. 27: Summe aus Reaktions- und Umsetzzeit

Die Umsetzzeit (Zeit vom Verlassen des Gaspedals bis zur Betätigung des Bremspedales) wird durch keines der verwendeten Medikamente signifikant verändert (Tab. 26). Bei dieser Meßgröße sind die Schwankungen relativ noch ausgeprägter als bei der Reaktionszeit. Für die Summe aus Reaktions- und Umsetzzeit (Tab. 27) gilt das gleiche wie für die Reaktionszeit, mit dem Unterschied, daß die Abnahme der Summe aus Reaktions- und Umsetzzeit nach Practolol angedeutet signifikant ($2p < 0,10$) größer ist als die nach Placebo. Auffällig ist, daß die Standardabweichungen postmedikamentös in allen 3 Serien für diese 3 Parameter niedriger sind als vor der Medikation, dies dürfte am ehesten einem Einübungseffekt entsprechen.

Die Anzahl der Reaktionszeitmessungen war weder vor und nach Medikamentengabe noch im Vergleich der 3 Medikamente untereinander signifikant unterschiedlich.

Fehlleistungen während der Fahrt

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	102,3		41,6	86,6		30,3	81,6		31,4
Medikament	104,5		52,9	93,7		47,9	107,8		51,4
Differenz	2,2		60,0	7,1		43,7	26,2		45,8
$2p <$	n.s.			n.s.			0,10		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	4,9		76,1	24,0		70,9	-19,1		46,4
$2p <$	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 28: Summe der Fehler

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	65,4		28,8	60,5		25,8	49,3		22,3
Medikament	76,5		44,1	66,4		34,6	71,9		37,9
Differenz	11,1		44,5	5,9		36,6	22,7		30,3
2p<	n.s.			n.s.			0,05		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-5,2		61,8	11,6		47,7	-16,8		41,8
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 29: Randberührungen

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	21,7		12,0	17,3		15,7	17,4		16,2
Medikament	25,6		12,4	20,1		12,8	28,0		22,0
Differenz	3,9		15,6	2,8		13,0	10,6		14,8
2p<	n.s.			n.s.			0,05		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-1,2		22,3	6,7		21,0	-7,8		13,7
2p<	n.s.			n.s.			0,10		

Tab. 30: Geschwindigkeitsüberschreitungen

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	9,7		11,3	4,4		7,1	8,8		13,3
Medikament	1,8		4,1	1,7		3,9	2,8		5,5
Differenz	-7,9		11,8	-2,8		6,8	-6,1		9,1
2p<	0,05			n.s.			0,05		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	5,2		14,5	1,8		16,4	3,3		11,0
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 31: versäumte Blinkerbetätigungen

Als Fehlleistungen wurden gewertet:

- 1) Berühren des Fahrbahnrandes
- 2) Geschwindigkeitsüberschreitungen
- 3) versäumte Blinkerbetätigungen
- 4) Überfahren des Stoppschildes
- 5) Fahrbahnrandüberschreitungen (Notaus)

Jeder dieser Fehler wurde einfach gezählt.

Die Summe der Fehler (Tab. 28), gemessen über 11 bis 17 Runden und umgerechnet auf 100 Runden, liegt vor der Medikamentengabe im Mittel zwischen 82 und 102. Die Fehlersumme nimmt nach Placebo nicht signifikant um 2 % zu, nach Practolol nicht signifikant um 8 % zu und nach Diazepam um 32 % zu. Die Zunahme nach Diazepam ist mit $2p < 0,10$ nicht ganz signifikant. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß der Ausgangswert unter Diazepam deutlich aber nicht signifikant niedriger als vor Placebogabe liegt. Bei den medikamenteninduzierten Änderungen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Randberührungen (Tab. 29), die etwas über 50 % der Fehlersumme ausmachen, nehmen nach Placebo und Practolol geringfügig und nicht signifikant zu, nach Diazepam ist die Zunahme mit 46 % deutlich und mit $2p < 0,05$ signifikant. Für die medikamenteninduzierten Änderungen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den 3 Serien.

Das gleiche gilt für die Geschwindigkeitsüberschreitungen (Tab. 30), die etwa ein Fünftel der Fehlersumme ausmachen und die nach Diazepam um 61 % mit $2p < 0,05$ signifikant zunehmen. Bei einer Zunahme der Geschwindigkeitsüberschreitungen um 18 % nach Placebo und 16 % nach Practolol ist die medikamentbedingte Zunahme der Geschwindigkeitsüberschreitungen nach Diazepam nicht ganz signifikant ($2p < 0,10$) höher als nach Practolol. Bei nahezu identischen Ausgangswerten der Practolol- und Diazepamgruppe liegt der postmedikamentöse Wert in der Diazepamgruppe mit $2p < 0,05$ signifikant höher als in der Practololgruppe.

Versäumte Blinkerbetätigungen (Tab. 31) sind ein relativ seltenes Ereignis, sodaß bei der geringen Anzahl der Aussagewert der statistischen Analyse eingeschränkt ist. Die Anzahl der versäumten Blinkerbetätigungen nimmt unter Placebo und Diazepam mit $2p < 0,05$ signifikant ab. In der Practololserie liegt der Ausgangswert etwa 50 % unter dem Ausgangswert in der Placebo- und Diazepamgruppe, der Unterschied ist aber auf Grund der großen Variabilität nicht signifikant. Es ergibt sich im Gegensatz zu Placebo und Diazepam keine signifikante medikamentinduzierte Abnahme, allerdings liegen die Meßwerte nach Medikation in der gleichen Größenordnung. Die medikamentinduzierten Änderungen unterscheiden sich in den 3 Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Die deutliche Verminderung der Standardabweichung nach allen 3 Medikamenten dürfte wiederum auf den Einübungseffekt zurückzuführen sein.

Das Stoppschild wurde insgesamt 8 mal überfahren, davon 1 mal vor Placebo, 1 mal nach Practolol, 2 mal vor und 4 mal nach Diazepam. Eine Notausssituation war ebenfalls ein seltenes Geschehen, es ereignete sich 8 mal vor Placebo, 1 mal nach Placebo, 6 mal vor und 6 mal nach Practolol, 7 mal vor und 3 mal nach Diazepam.

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	47,2		4,8	46,7		4,4	45,5		8,8
Medikament	47,8		5,7	45,5		4,6	47,1		7,5
Differenz	0,7		4,6	-1,2		4,4	1,6		5,0
$2p <$	n.s.			n.s.			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-1,8		6,2	0,9		6,1	-2,8		6,4
$2p <$	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 32: Mittlere Geschwindigkeit/Runde

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	178,3		56,5	203,3		49,7	197,5		56,2
Medikament	181,4		42,2	199,9		38,2	190,6		38,9
Differenz	3,2		38,7	-3,4		34,0	-6,9		43,6
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-6,6		35,7	-10,1		64,4	3,5		71,1
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 33: Bremsungen

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	117,6		42,1	119,9		52,8	126,8		90,4
Medikament	154,8		95,1	130,5		52,5	149,0		75,2
Differenz	37,3		67,3	10,6		49,6	22,3		46,6
2p<	0,10			n.s.			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-26,7		71,8	-15,0		95,5	-11,7		85,1
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 34: Beschleunigungen

Die mittlere Geschwindigkeit (Tab. 32) wurde durch keines der Medikamente um mehr als 3 % und nicht signifikant verändert.

Die Anzahl der Bremspedalbetätigungen (Tab. 33) änderte sich unter keinem der Medikamente. Die Anzahl der Bremsungen nach Practolol ist zwar mit 199,9 nicht ganz signifikant ($2p < 0,10$) höher als die Anzahl nach Placebo mit 181,4, doch auch die Ausgangswerte beider Medikamente sind mit 203,3 für Practolol und 178,3 für Placebo mit $2p < 0,10$ unterschiedlich, so daß im Vergleich der medikamentbedingten Änderungen keine Unterschiede mehr feststellbar sind.

Die Anzahl der Beschleunigungen (Tab. 34) nimmt in allen 3 Serien im Mittel zu, am deutlichsten nach Placebogabe, erreicht aber hier mit $2p < 0,10$ nicht ganz das Signifikanzniveau. Diese Tendenz dürfte einem forschenden Fahrverhalten als Einübungseffekt entsprechen, wofür auch die signifikante Zunahme der Variabilität nach Placebo spricht.

Fahrverhalten auf der Wedelstrecke

Die folgenden Tabellen (Tab. 35 bis 42) beinhalten Meßwerte des Fahrverhaltens auf einem definierten Streckenabschnitt, der Wedelstrecke.

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	89,4		11,1	89,6		10,6	85,0		18,8
Medikament	90,8		14,1	88,5		10,7	87,5		16,5
Differenz	1,4		10,1	-1,1		8,5	2,5		11,8
$2p <$	n.s.			n.s.			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-2,5		12,0	1,1		13,0	-3,6		12,7
$2p <$	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 35: mittlere Geschwindigkeit/Wedelstrecke

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	104,1		12,4	105,6		13,7	100,8		23,9
Medikament	110,3		20,9	103,4		14,9	104,3		23,1
Differenz	6,2		18,6	-2,2		12,9	3,5		11,9
$2p <$	n.s.			n.s.			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-8,3		24,5	-2,7		22,3	-5,7		14,5
$2p <$	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 36: maximale Geschwindigkeit/Wedelstrecke

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	73,6	13,7	66,9	17,7	58,3	21,8
Medikament	65,8	20,2	69,8	19,4	61,5	19,8
Differenz	-7,8	19,4	2,9	20,9	3,2	18,6
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	10,8	34,5	11,0	18,0	-0,3	27,5
2p<	n.s.		0,10		n.s.	

Tab. 37: minimale Geschwindigkeit/Wedelstrecke

Mittlere, maximale und minimale Geschwindigkeit werden durch die 3 Medikamente nicht beeinflusst. Bei der Minimalgeschwindigkeit liegt der Ausgangswert in der Diazepamserie mit 58,3 nicht ganz signifikant ($2p < 0,10$) niedriger als in der Placeboserie mit 73,6. Nach Medikamentengabe bestehen keine signifikanten Unterschiede mehr, entsprechend besteht ein nicht ganz signifikanter Unterschied ($2p < 0,10$) zwischen Diazepam und Placebo in der Weise, daß die Minimalgeschwindigkeit nach Placebogabe ab und nach Diazepamgabe zunimmt.

	Placebo		Practolol		Diazepam	
	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Kontrolle	0,59	0,64	0,75	0,59	0,88	0,80
Medikament	0,63	0,68	0,54	0,45	0,96	0,81
Differenz	0,04	1,01	-0,21	0,62	0,09	0,56
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	
	Pract - Plac		Diaz - Plac		Pract - Diaz	
Diff. Diff.	-0,25	1,16	0,04	1,14	-0,29	0,81
2p<	n.s.		n.s.		n.s.	

Tab. 38: Bremsungen/Wedelstrecke

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	28,2		7,6	28,6		6,5	30,0		7,3
Medikament	26,0		5,5	26,4		6,3	27,3		7,3
Differenz	-2,3		5,3	-2,3		4,7	-2,7		5,1
2p<	n.s.			n.s.			0,10		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	0,0		7,5	-0,5		7,0	0,5		6,4
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 39: Lenkwinkeländerungen/Wedelstrecke

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	5,8		4,3	6,3		2,4	6,8		4,5
Medikament	4,5		2,9	3,8		2,3	4,7		3,7
Differenz	-1,3		3,7	-2,5		2,5	-2,1		2,0
2p<	n.s.			0,01			0,01		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-1,3		4,5	-0,8		3,5	-0,4		2,0
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 40: Lenkwinkelkorrekturen/Wedelstrecke

Die Anzahl der Bremsungen auf der Wedelstrecke ändert sich unter Medikamenteneinfluß nicht.

Die Anzahl der Lenkwinkeländerungen (Tab. 39) auf der Wedelstrecke nimmt unter allen 3 Medikationen um fast 10 % ab, der p-Wert liegt für Diazepam soeben unter und für Placebo und Practolol soeben über 0,10.

Die Anzahl der Lenkwinkelkorrekturen (Tab. 40) auf der Wedelstrecke nimmt unter allen 3 Medikamenten ab, unter Practolol und Diazepam mit $2p < 0,01$ signifikant, die medikamenteninduzierten Änderungen lassen keine signifikanten Unterschiede erkennen.

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	19,7		5,9	20,5		2,9	21,2		5,2
Medikament	18,0		3,4	18,6		3,0	18,3		5,6
Differenz	-1,6		5,1	-1,9		3,5	-2,8		3,7
2p<	n.s.			0,10			0,05		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	-0,3		5,6	-1,2		3,9	0,9		4,4
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 41: Abweichungen von der Idealkurve größer als 2 Einheiten/
Wedelstrecke

	Placebo			Practolol			Diazepam		
	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s	$\bar{x}$	$\pm$	s
Kontrolle	5,8		2,6	4,7		1,9	5,0		2,5
Medikament	4,2		2,8	3,7		1,6	4,4		1,8
Differenz	-1,5		3,7	-1,0		1,3	-0,6		1,7
2p<	n.s.			0,05			n.s.		
	Pract - Plac			Diaz - Plac			Pract - Diaz		
Diff. Diff.	0,5		4,1	0,9		4,6	-0,4		2,0
2p<	n.s.			n.s.			n.s.		

Tab. 42: Abweichungen von der Idealkurve größer als 8 Einheiten/
Wedelstrecke

Die Daten in Tab. 41 und 42 sind durch Vergleich der gefahrenen Lenkwinkelkurve auf der Wedelstrecke mit der idealen Lenkwinkelkurve erhalten worden.

Die Anzahl der Abweichungen von der Idealkurve größer als 2 Einheiten (Tab. 41) vermindert sich nach allen 3 verwendeten Medikamenten; sie erreicht nach Practolol mit $2p < 0,10$ nicht ganz das Signifikanzniveau und überschreitet es nach Diazepam mit $2p < 0,05$. Im Vergleich der Medikamente ergeben sich keine Unterschiede.

Practolol verringert die Anzahl der Abweichungen von der Ideal-kurve größer als 8 Einheiten (Tab. 42) signifikant um -1,0. Die größere Abnahme nach Placebo mit -1,5 ist auf Grund stärkerer Streuung dagegen nicht signifikant. Daher kann aus dem statistischen Ergebnis für Practolol keine Wirkung auf diese Meßgröße abgeleitet werden.

4.4. KORRELATIONEN EINZELNER MESSGRÖSSEN

Die Korrelationen der Meßgrößen wurden erstellt aus den insgesamt 36 Wertungsläufen vor Medikamentengabe des 2. bis 4. Versuchstages.

4.4.1. HAEMODYNAMISCHE MESSGRÖSSEN

Herzfrequenz: Alle gemessenen Herzfrequenzen korrelieren hochsignifikant ($2\alpha < 0,001$) untereinander mit einem Korrelationskoeffizienten $r > 0,70$. Am schlechtesten korrelieren ($0,70 < r < 0,80$) die niedrigsten gemessenen Frequenzen (Ruheherzfrequenz und in einem Fall auch die Frequenz am Stopschild vor Start) mit den Bedingungen, bei denen der Herzfrequenzanstieg größer war als der während Fahrt gemessene (Stopschild sofort, höchster Wert überhaupt und während regulärer Fahrt, Reaktionszeitmessung und Randberührung).

Blutdruck: Alle systolischen wie auch alle diastolischen Blutdruckwerte korrelieren ($2\alpha < 0,001$) untereinander mit $r > 0,62$. Alle systolischen Blutdruckwerte korrelieren mit allen diastolischen Werten, wobei der systolische bzw. diastolische Ruheblutdruckwert wenig mit den anderen diastolischen bzw. systolischen Werten korreliert ($r > 0,38$), wogegen systolischer und diastolischer Blutdruck während Fahrt und höchster systolischer und diastolischer Wert stark mit $r > 0,72$ miteinander korrelieren.

Herzfrequenz mit Blutdruck: Zwischen Herzfrequenz und Blutdruck

konnte keine Abhängigkeit festgestellt werden.

4.4.2. PSYCHOPHYSISCHE KORRELATIONEN

a) Herzfrequenz mit Fahrverhalten

Herz- frequenz	Fahr- verhalten	Brem- sungen	mittlere Geschw. / Wedelstrecke	maximale Geschw. / Wedelstrecke	Lenkwinkel- änderungen	Lenkwinkel- korrekturen	Lenkwinkelab- weichungen > 2 [E]	Lenkwinkelab- weichungen > 8 [E]
Ruhe		0,5420					0,3606	0,4800
Fahrt		0,4072			0,3644	0,3878	0,4788	0,5023
Stopschild, sofort		0,3838	-0,3908	-0,4112	0,3990	0,4027	0,4568	0,5410
Stopschild, RR-Messung		0,4486	-0,3892	-0,3806	0,3701	0,4256	0,4950	0,5887
Stopschild, vor Start		0,4510	-0,3560	-0,3421		0,3326	0,3931	0,4804
höchst. Wert überhaupt							0,3820	0,4280
niedrigster Wert		0,3760			0,3292	0,3607	0,4493	0,4629
Reaktions- zeitmess.		0,4122				0,3565	0,4623	0,4605
Randbe- rührungen		0,3734			0,3934	0,3804	0,4863	0,4882
höchst. Wert regul. Fahrt		0,3308					0,3954	0,4677

Tab. 43: Korrelationen von Meßgrößen der Herzfrequenz mit jenen des Fahrverhaltens. Signifikanzgrenzen ($n = 36$):

$2\alpha < 0,05$ für $r > 0,3291$, $2\alpha < 0,01$ für $r > 0,4238$ und $2\alpha < 0,001$ für $r > 0,5255$

Aus Tabelle 43 geht hervor, daß Versuchspersonen mit hoher Herzfrequenz während der Testfahrt oft bremsen, mit niedriger mittlerer und maximaler Geschwindigkeit auf der Wedelstrecke fahren und viele Lenkwinkeländerungen, -korrekturen und -abweichungen auf der Wedelstrecke aufweisen. Von den aufgezählten Meßdaten des Fahrverhaltens korrelieren am schlechtesten die mittlere und maximale Geschwindigkeit, am besten die Lenkwinkelabweichungen > 8 Einheiten. Die höchsten gemessenen Herzfrequenzen korrelieren weniger als die übrigen gemessenen Frequenzen (geringere Anzahl von Korrelationen und niedrigeres Signifikanzniveau) mit den erwähnten Meßdaten des Fahrverhaltens.

b) Blutdruck mit Fahrverhalten

Blutdruck	Fahrverhalten	Geschwindigkeit/ Runde	mittlere Geschw./ Wedelstrecke	maximale Geschw./ Wedelstrecke
RR, syst., Ruhe			-0,4296	-0,4104
" , diast., Ruhe				
" , syst., Fahrt			-0,4455	-0,4264
" , diast., Fahrt		-0,4045	-0,3750	-0,3390
" , syst., höchster Wert			-0,4067	-0,3759
RR, diast., höchster Wert		-0,4303	-0,3407	

Tab. 44: Korrelationen von Meßgrößen des Blutdruckes mit jenen des Fahrverhaltens. Signifikanzgrenzen ($n = 36$):

$2\alpha < 0,05$ für $r > 0,3291$, $2\alpha < 0,01$ für $r > 0,4238$ und $2\alpha < 0,001$ für $r > 0,5255$

Die Abhängigkeit zwischen Blutdruck und Fahrverhalten (Tab. 44) ist in der Weise gegeben, daß Versuchspersonen mit hohem systolischen Blutdruck (in Ruhe, während Fahrt und höchster Wert) mit niedriger mittlerer und maximaler Geschwindigkeit auf der Wedelstrecke fahren, wobei die Geschwindigkeiten untereinander korrelieren. Versuchspersonen mit hohem diastolischen Blutdruck (während Fahrt und höchster Wert) fahren mit niedriger Geschwindigkeit/Runde und mit niedriger mittlerer und maximaler Geschwindigkeit auf der Wedelstrecke.

4.4.3. MESSGRÖSSEN DES FAHRVERHALTENS

	mittlere Geschw./ Runde	mittlere Geschw./ Wedelstrecke	maximale Geschw./ Wedelstrecke	minimale Geschw./ Wedelstrecke
Reaktionszeit (Rz)	-0,3749	-0,4801	-0,4907	-0,3832
Umsetzzeit (Uz)		-0,3533		-0,4625
Summe aus Rz und Uz	-0,3455	-0,5163	-0,4796	-0,5150
Geschwindigkeits- überschreitungen	0,7355	0,7349	0,6623	0,5059
Lenkwinkel- änderungen		-0,4962	-0,4262	

Tab. 45: Korrelationen verschiedener Meßgrößen des Fahrverhaltens mit den gemessenen Geschwindigkeiten. Signifikanzgrenzen ($n = 36$):

$2\alpha < 0,05$ für $r > 0,3291$, $2\alpha < 0,01$ für $r > 0,4238$ und $2\alpha < 0,001$ für $r > 0,5255$

Neben der Abhängigkeit der Summe aus Reaktionszeit (R_z) und Umsetzzeit (U_z) von beiden Summanden korreliert sie mit all den Meßdaten, mit denen auch die Reaktionszeit und Umsetzzeit korrelieren. Versuchspersonen mit großer Summe aus R_z und U_z zeigen häufiger Notausituationen, fahren mit niedriger mittlerer Geschwindigkeit/Runde und mit niedriger mittlerer, maximaler und minimaler Geschwindigkeit auf der Wedelstrecke, wobei alle 4 Geschwindigkeiten untereinander korrelieren. Mittlere und maximale Geschwindigkeit korrelieren indirekt mit den Lenkwinkeländerungen. Die Fehlersumme ist abhängig von der Anzahl der Notausituationen, den Randberührungen und dem Nichtbetätigen des Blinkers. Das Notaus korreliert direkt mit der Anzahl der Randberührungen ($r > 0,5438$). Die Geschwindigkeitsüberschreitungen sind abhängig von den gemessenen Geschwindigkeiten ($r > 0,5059$). Die Anzahl der Bremsungen korreliert direkt mit den Lenkwinkeländerungen, -korrekturen und -abweichungen größer als 2 und 8 Einheiten, wobei die letzten 4 Meßgrößen mit $r > 0,6058$ miteinander korrelieren.

4.5. EINÜBUNGSEFFEKT

Der Einübungseffekt innerhalb eines Versuchstages ist an den Placeboversuchen ablesbar. Von den insgesamt 41 Variablen sind nach Placebogabe 3 signifikant ($2p < 0,05$) verändert (Herzfrequenz in Ruhe und bei Randberührungen, Nichtbetätigung des Blinkers) und weitere 2 nähern sich mit $2p < 0,10$ dem Signifikanzniveau (Herzfrequenz am Stoppschild sofort und Beschleunigungen). Es ist zu bemerken, daß diese Änderungen nach Placebo, insbesondere jene der Herzfrquenzen, auch als Placeboeffekte interpretiert werden können.

Der Einübungseffekt im Verlauf des 2. bis 4. Versuchstages wurde dadurch geprüft, daß die Werte vor Medikamentengabe des 2., 3. und 4. Versuchstages miteinander verglichen wurden.

Versuchstag:	2. versus 4.	2. versus 3.	3. versus 4.
	Anzahl der Variablen	Anzahl der Variablen	Anzahl der Variablen
$p < 0,001$	2	-	-
$p < 0,01$	13	9	1
$p < 0,05$	13	11	3
$p < 0,10$	2	8	2

Tab. 46: Anzahl der Variablen, die im Vergleich der Vorher-Werte der 3 Versuchstage verschieden hohe Signifikanzgrenzen erreichten.

Auffällig ist, daß auch zwischen 3. und 4. Versuchstag zwar der geringste, aber doch noch ein Einübungseffekt zu finden ist.

4.6. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Nach oraler Gabe von Practolol, Diazepam und Placebo konnten wir unter Streßbedingungen (simuliertes Autofahren) folgende Befunde feststellen:

1) Nach Practolol nimmt die Herzfrequenz umso stärker ab, je höher der Ausgangswert der Herzfrequenz ist. Dieses Verhalten wurde für Placebo und Diazepam nicht beobachtet. Die Abnahme der Herzfrequenz nach Practolol ist in jedem Falle signifikant und (außer unter Ruhebedingungen) signifikant größer als die Frequenzabnahme nach Placebo. Diazepam führt in keinem Fall zu einer signifikanten Änderung der Herzfrequenz. Der fahrtbedingte Frequenzanstieg wird durch Practolol signifikant um etwa die Hälfte vermindert und durch Placebo oder Diazepam nicht beeinflußt. Unter Fahrbedingungen wird die Streuung der Herzfrequenz durch Practolol meist signifikant vermindert, durch Placebo und Diazepam nicht signifikant verändert.

Der diastolische Blutdruck ändert sich unter keinem der 3 Medikamente richtungsgebunden. Dagegen wird der systolische Blutdruck während Fahrt und der höchste systolische Blutdruck durch Practolol signifikant erniedrigt und durch Placebo nicht beeinflusst. Die practololinduzierte Senkung des systolischen Blutdruckes unterscheidet sich nicht signifikant von einer angedeuteten Blutdrucksenkung nach Diazepam bei allerdings höheren Ausgangswerten in der Diazepamgruppe und (außer unter Ruhebedingungen) signifikant niedrigerem systolischen Blutdruck nach Practolol als nach Diazepam. Nach Practolol ist die Senkung des systolischen Blutdruckes umso stärker, je höher der Ausgangswert ist. Der fahrtbedingte systolische Blutdruckanstieg wird nur durch Practolol signifikant (um etwa 90 %) vermindert und ist postmedikamentös signifikant niedriger als nach Diazepam (bei fast gleichen Ausgangswerten). Verglichen mit der placeboinduzierten Senkung ist die practololinduzierte signifikant größer.

2) Die Reaktionszeit nahm unter Practolol nicht ganz signifikant ($2p < 0,10$) um 12 % ab und verminderte sich unter Placebo um 4 % und unter Diazepam um 3 % (n.s.), wobei sich die medikamentinduzierten Änderungen nicht signifikant unterschieden. Ähnlich verhielt sich die Summe aus Reaktions- und Umsetzzeit mit dem Unterschied, daß die Abnahme unter Practolol nicht ganz signifikant ($2p < 0,10$) größer war als die unter Placebo. Die Umsetzzeit (Zeit vom Verlassen des Gaspedals bis zum Betätigen des Bremspedals) änderte sich unter keinem der 3 Medikamente signifikant.

3) Die Summe der Fehler (Fahrbahnrandberührungen, Geschwindigkeitsüberschreitungen, versäumte Blinkerbetätigungen, Überfahren des Stoppschildes und Fahrbahnrandüberschreitungen) nahm unter Placebo und Practolol nicht signifikant um 2 bzw. 8 % und unter Diazepam nicht ganz signifikant ($2p < 0,10$) um 32 % zu. Die Anzahl der Randberührungen und die Anzahl der Geschwindigkeitsüberschreitungen erhöhte sich unter Diazepam signifikant ($2p < 0,05$); die medikamentinduzierten Unterschiede waren nicht signifikant.

4) Mittlere Geschwindigkeit während der gesamten Fahrt, mittlere, minimale und maximale Geschwindigkeit auf einer definierten Strecke, Anzahl der Bremsungen und Anzahl der Beschleunigungen änderten sich unter keinem der 3 Medikamente signifikant. Bezüglich der Anzahl der Lenkradbewegungen und der Abweichungen von der Fahrbahnmitte (idealen Route) waren die medikamenteninduzierten Änderungen nicht signifikant unterschiedlich.

5. DISKUSSION

5.1. KREISLAUFVERHALTEN

5.1.1. SIMULIERTES AUTÓFAHREN

Während simulierter Autofahrt beobachteten wir in unserem Versuchspersonenkollektiv einen deutlichen (signifikanten) Herzfrequenzanstieg gegenüber der Ruheherzfrequenz, der unter der jeweiligen Fahrsituation verschieden stark ausgeprägt war (Tab. 6 bis 14). Die Herzfrequenz während Fahrt liegt um durchschnittlich 27 % (Tab. 6), die höchste Herzfrequenz (Tab. 7) um durchschnittlich 47 % über der Ruheherzfrequenz (Tab. 5). Der systolische Blutdruck während Fahrt (Tab. 22) liegt um durchschnittlich 11 mmHg oder 9 % und der höchste gemessene systolische Blutdruck (Tab. 23) um durchschnittlich 20 mmHg oder 15 % über dem systolischen Ruheblutdruck (Tab. 21). Vergleicht man die prozentualen Änderungen unter den entsprechenden Bedingungen, beträgt der Herzfrequenzanstieg das Dreifache des Blutdruckanstieges und stellt damit in unserem Versuchspersonenkollektiv die empfindlichere Antwort auf die Streßsituation des simulierten Autofahrens dar.

1) Die haemodynamischen Änderungen zeigen, daß der von uns verwendete Fahr Simulator ein geeignetes experimentelles Modell darstellt, um Streßsituationen zu induzieren. Ebenfalls cardiovascular Änderungen fanden GOLDMAN et al. (58) und ASHTON et al. (5) an Fahr Simulatoren, die sich von dem von uns verwendeten vor allem durch die Simulationstechnik unterschieden, und LAGER (90) und ELIASCH et al. (41) an Flugsimulatoren.

2) Haemodynamische Änderungen: Fahr Simulator - Echtfahrzeug
Bei Betrachtung der Literatur wird von zahlreichen Autoren ein Anstieg der Herzfrequenz in Fahrversuchen auf Straßen mit unterschiedlichem Verkehrsaufkommen beschrieben (11, 71, 145, 158, 164, 165). Am ehesten sind die Angaben in der Arbeit von TAGGART et al. (164), die während Fahrten durch die Straßen Londons er-

halten wurden, mit unseren Ergebnissen vergleichbar: In seiner Versuchspersonengruppe aus 32 gesunden Probanden beiderlei Geschlechts (Durchschnittsalter 29 Jahre) fand er einen Herzfrequenzanstieg von einer Ruhefrequenz von durchschnittlich 76 Schläge/Minute (bei uns: 77 Schläge/Minute) auf durchschnittlich 98 Schläge/Minute während Fahrt (bei uns: 98 Schläge/Minute) und auf einen durchschnittlichen Maximalwert von 108 Schläge/Minute (bei uns: 113 Schläge/Minute). Kurze Zeitabschnitte, in denen die Frequenzen 140 Schläge/Minute überstiegen (164), konnten auch wir bei 2 Versuchspersonen sehen (Versuchsperson 9 und Versuchsperson 11: Spitzenherzfrequenzen von 150 Schläge/Minute). Unter kritischen Fahrbedingungen am Simulator (Berührung des Fahrbahnrandes, Signalisierung von Gefahr) stieg die Herzfrequenz noch über den Wert während Fahrt an, was auch HOFFMANN (71) für kritische Verkehrssituationen beobachtete.

Der Blutdruck hat sich in streßreichen Verkehrssituationen im Gegensatz zur Herzfrequenz als weniger empfindlicher Parameter erwiesen (158); diesen Befund können wir auch für unsere Fahr- simulatorbedingungen bestätigen.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die während simulierter Autofahrt erzeugte Streßsituation derjenigen während wirklicher Autofahrt ähnlich ist und daher die am Fahr Simulator erzielten Ergebnisse des Kreislaufverhaltens durchaus eine Aussage über das Kreislaufverhalten im wirklichen Straßenverkehr zulassen.

5.1.2. PLACEBOWIRKUNG

Unter Placebowirkung verstehen wir die gerichtete Änderung von Meßgrößen über einen ganzen Placebowertungslauf. Die Placebowirkung in unseren Versuchen stellte eine unter zwei Bedingungen (Tab. 5 und 14) signifikante, unter einer Bedingung (Tab. 10) nicht ganz signifikante und unter allen anderen Bedingungen geringfügige Abnahme der Herzfrequenz dar. Dieses Verhalten dürfte durch einen verminderten β -adrenergen Antrieb hervorgerufen sein, denn

- 1) in emotionalen Stresssituationen übermittelt vorwiegend das sympathische Nervensystem die haemodynamische Stressantwort, wobei, wie ELIASCH et al. (41) aus Untersuchungen mit Propranolol schließen, das β -adrenerge System eine große Rolle spielt.
- 2) nach Gabe des β -Rezeptorenblockers Practolol zeigt sich eine ähnliche, aber signifikant stärker ausgeprägte Herzfrequenzabnahme (Ausnahme: Ruhebedingung).

In psychophysiologischen Untersuchungen wie der vorliegenden können verschiedene Faktoren die sympathische Aktivität beeinflussen.

Unter „Ruhebedingungen“ kann ein erhöhter sympathischer Antrieb vorhanden sein, denn auch hier können nach LEVI (97) stressorische Stimuli auf die Versuchspersonen einwirken. Als solche wären in unserem Fall die zweimalige Blutdruckmessung vor Start zu bezeichnen, die nach Untersuchungen von DAVIS et al. (33) zu kardiovaskulären Änderungen führen kann.

Weiterhin kann die Haltung und Motivation der Versuchspersonen gegenüber dem Versuch und dem Untersucher eine Rolle spielen (138) (siehe dazu Pkt. 5.2.1.).

Die Gewöhnung an die Laborumgebung, den Testablauf und die Handhabung des Fahrsimulators führte, trotz einer Lernsitzung am 1. Versuchstag und je einer 5-minütigen Einübungsfahrt am 2. bis 4. Versuchstag, zu einem Einübungseffekt, der sich in einer besonders am 2. Versuchstag ausgeprägteren haemodynamischen Stressantwort als am 4. Versuchstag zeigte. Dieser Einübungseffekt stellt sich in den in den Tabellen aufgeführten Durchschnittswerten des Versuchspersonenkollektivs abgeschwächt dar, denn alle Werte setzen sich aus gleich viel Messungen am 2., 3. und 4. Versuchstag zusammen. Ein Einübungseffekt innerhalb der beiden Wertungsläufe eines Versuchstages, besonders des 2., kann nicht ausgeschlossen werden und wird durch die Placeboversuche erfaßt.

Inwieweit einer dieser Faktoren, insbesondere der Einübungseffekt, und/oder eine durch das Placebo hervorgerufene Änderung

der psychologischen Einstellung (und dadurch geänderte physiologische Streßantwort [siehe LAZARUS Pkt. 2.4.]) als Ursache für die Placebowirkung in Frage kommt, kann mit der verwendeten Methodik nicht beantwortet werden.

Diese Analyse zeigt, daß für die Beurteilung von eventuell vorhandenen Medikamentenwirkungen in jedem Fall der Vergleich mit der durch Placebo induzierten Änderung herangezogen werden muß.

5.1.3. WIRKUNGEN VON PRACTOLOL

In unserer doppelblind konzipierten Studie konnten wir unter Ruhebedingungen keine signifikante practololinduzierte Änderung haemodynamischer Parameter - Herzfrequenz und Blutdruck - feststellen. Die unter dieser Bedingung nach Practololgabe beobachtete signifikante Frequenzabnahme ist zu der durch Placebo induzierten Abnahme nicht signifikant unterschiedlich und daher nicht als medikamenteninduziert anzusehen. Ebenfalls keine signifikante Änderung der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Druckes in Ruhe nach Practololinfusion (0,60 mg/kg i.v.) konnten LEON et al. (96) an 9 gesunden männlichen Versuchspersonen erhalten. Die bei herzkranken Patienten von SOWTON et al. (161) und FINEGAN et al. (44) nach Practololanwendung (SOWTON: bereits nach 5 mg i.v., FINEGAN: 400 und 600 μ g/kg) gefundene signifikante Abnahme der Ruheherzfrequenz kann dadurch erklärt werden, daß bei herzkranken Patienten die Ruheaktivität des sympathischen Nervensystems im Vergleich zu Gesunden höher liegt.

Unter allen Bedingungen des simulierten Autofahrens weisen unsere Ergebnisse nach Practololgabe eine eindeutige, gegenüber Placebo und Diazepam signifikant unterschiedliche, Abnahme der Herzfrequenz nach, die umso ausgeprägter ist, je höher die Frequenz ist. Dabei ist meist eine geringere Streuung der Herzfrequenzen nach Practolol zu beobachten (auch bei Berücksichtigung der niedrigeren Werte nach Practolol). Die Frequenzabnahme ist das Resultat einer verminderten chronotropen Wirksamkeit der Katecholamine unter Blockade der cardialen β_1 -Rezeptoren.

Die von uns beobachtete Frequenzabnahme stimmt überein mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen nach β -Rezeptorenblockade unter verschiedenartiger Belastung (41, 43, 54, 77, 111, 148, 162), worunter auch Arbeiten mit dem β -Rezeptorenblocker Practolol enthalten sind (3, 44, 57, 96, 108, 159, 180). Aus der Literatur sind drei Arbeiten mit vergleichbarer emotionaler Belastung wie der von uns angewandten hervorzuheben: Ebenfalls an einem Fahr Simulator („Link Trainer“) prüften GOLDMAN et al. (58) die Wirkung von 100 mg Alprenolol bei 6 gesunden Versuchspersonen, die das Medikament in oraler Einzeldosis erhielten. In einem vergleichbaren Versuchsablauf zeigten 4 Probanden eine signifikante und 2 eine insignifikante Verminderung der Herzfrequenz. Die beiden anderen Untersuchungen unterscheiden sich von der eben erwähnten dadurch, daß eine emotionale Stresssituation während Fahrversuchen im Echt-Fahrzeug hervorgerufen wurde. TAGGART und CARRUTHERS (166) beobachteten 7 gesunde Fahrer auf einer Rennstrecke nach oraler Gabe von 40 mg Oxprenolol. Die fahrbedingte Tachykardie im Kollektiv wurde signifikant erniedrigt. TAYLOR und MEERAN (168) fanden bei ihren 6 normalen Versuchspersonen nach Gabe von 40 mg Oxprenolol als orale Einzeldosis eine signifikante Abnahme der mit dem Autofahren verbundenen Herzfrequenzerhöhung. Beim Vergleich der Wirkung des β -Rezeptorenblockers auf die durch das Autofahren induzierte Tachykardie mit der auf eine etwa gleich große Übungstachykardie bei den gleichen Versuchspersonen kommen TAYLOR und MEERAN (168) zu dem Ergebnis, daß das Ausmaß und die Dauer der Verminderung der Herzfrequenz nach Oxprenolol während körperlicher Übung wesentlich geringer ist. IMHOF et al. (77) konnten ebenfalls unter körperlicher Belastung eine geringere frequenzsenkende Wirkung nach Oxprenolol als unter emotionaler Belastung am gleichen Versuchspersonenkollektiv feststellen.

Eine weitere practololinduzierte Wirkung ist die signifikante Abnahme des systolischen Blutdruckes (außer unter Ruhebedingungen) bei nahezu konstantem diastolischem Druck, wobei die Abnahme umso größer ist, je höher der Ausgangswert liegt. Die

Änderung unter Practolol ist zwar zu denjenigen unter Placebo und Diazepam nicht signifikant unterschiedlich, doch wird eine Signifikanz eben angedeutet (Tab.: 22) und wäre bei einer größeren Anzahl von Versuchen wohl auch erreicht worden.

Vergleichbare Daten sind in der Literatur wenig aufzufinden, da von vielen Autoren mittlere Druckwerte angegeben werden und daraus Änderungen des systolischen Druckes nicht eindeutig ablesbar sind. Eine Abnahme des systolischen Druckes unter Belastung nach Practololanwendung wird bei Hunden (9) und beim Menschen (3, 108) berichtet.

Welcher Wirkungsmechanismus der Abnahme des systolischen Blutdruckes nach Practololapplikation zu Grunde liegt, kann mit der vorliegenden Arbeit nicht entschieden werden. Es kann u.a. eine Änderung des peripheren Gefäßwiderstandes und/oder eine Abnahme des Herzminutenvolumens diskutiert werden.

1) In Akutversuchen ist unter β -Rezeptorenblockade in der Regel keine Änderung oder eher eine Zunahme des peripheren Widerstandes zu beobachten, während das Herzminutenvolumen abnimmt.

2) Practolol blockiert als cardioselektiver β -Rezeptorenblocker in der von uns verwendeten Dosierung vermutlich nicht die β -adrenergen Rezeptoren der Gefäße und dürfte somit keinen Einfluß auf den peripheren Gefäßwiderstand ausüben, während es über eine Herzfrequenzabnahme das Herzminutenvolumen zu senken vermag.

Beide Aussagen sprechen eher für eine systolische Blutdruckabnahme auf Grund einer Abnahme des Herzminutenvolumens.

Die in der Literatur regelmäßig vertretene Auffassung, daß β -Rezeptorenblocker die streßbedingten haemodynamischen Änderungen - vor allem den Herzfrequenzanstieg - durch Verminderung des sympathischen Antriebes blockieren, wird nur in Einzelfällen ausreichend statistisch belegt und wird durch unsere Versuche für den neuen β -Rezeptorenblocker Practolol bestätigt. Practolol hemmt den Anstieg des Druckfrequenzproduktes (Robinsonindex) während Streßsituationen durch Verringerung des Herzfrequenz- und systolischen Blutdruckanstieges und ist daher für

Patienten mit Angina pectoris von Vorteil.

5.1.4. WIRKUNGEN VON DIAZEPAM

Nach Diazepamgabe konnten wir in unserer Versuchspersonengruppe unter allen Versuchsbedingungen keine signifikante Änderung der haemodynamischen Parameter - Herzfrequenz und Blutdruck - erkennen. Eine angedeutete Senkung des systolischen Blutdruckes nach Diazepam erreichte die Signifikanzgrenze nicht ganz. Dazu muß festgestellt werden, daß die Ausgangswerte der Diazepamgruppe deutlich höher lagen als die der beiden anderen Gruppen und daß nach der Senkung des systolischen Blutdruckes durch Diazepam erst Werte erreicht wurden, die mit den Ausgangswerten für Placebo vergleichbar sind.

Die Überhöhung der Ausgangswerte für Diazepam kann durch das zufällige Zusammentreffen mehrerer Faktoren erklärt werden:

- 1) Das Blutdruckverhalten zweier Versuchspersonen (VP 3 und VP 4) fällt aus dem Blutdruckverhalten der übrigen Versuchspersonen deutlich heraus: Sie zeigten in ihrem 1. Wertungslauf (2. Versuchstag) bei 2 der insgesamt 3 Einzelmessungen, aus denen sich der mittlere Blutdruckwert während Fahrt zusammensetzt, systolische Werte um 200 mmHg und darüber.
- 2) Auf Grund des auch beim Blutdruck beobachteten Einübungseffektes wurde für die beiden Probanden dieses Blutdruckverhalten an ihrem 3. und 4. Versuchstag nicht mehr gefunden.
- 3) Der 2. Versuchstag war für die beiden Probanden der Tag, an dem sie Diazepam erhielten.

Um in der angedeuteten Senkung des systolischen Blutdruckes eine eventuell diazepaminduzierte Wirkung zu erkennen, ist eine Analyse des systolischen Blutdruckverhaltens der 12 Versuchspersonen erforderlich.

Wie aus Tabelle 47 hervorgeht, ist nach Diazepamgabe durchaus kein einheitlich blutdrucksenkender Effekt erkennbar. Bei insgesamt 7 Versuchspersonen (VP) ist die Änderung nach Placebo und die nach Diazepam gleichgerichtet (4 VP blutdrucksenkend, 3 VP blutdrucksteigernd). Bei 5 VP kann vermutlich von einer

VP	Placebo		Diazepam	
	Fahrt	max	Fahrt	max
1	+	+	-	-
2	-	-	+	+
3	-	-	-	-
4	+	+	-	-
5	+	-	+	+
6	-	-	-	-
7	-	-	+	+
8	+	+	+	0
9	-	-	-	-
10	+	+	-	-
11	-	-	-	-
12	+	+	+	0

Tab. 47: Darstellung des systolischen Blutdruckverhaltens der 12 Versuchspersonen (VP) während Fahrt und maximaler Wert nach Placebo- und Diazepamgabe im Vergleich zu den jeweiligen Tagesausgangswerten
 + postmedikamentöse Zunahme
 - " Abnahme
 0 keine Änderung

Abnahme des systolischen Blutdruckes von 34 mmHg Fahrtwert (25 mmHg max. Wert) bzw. 46 mmHg Fahrtwert (60 mmHg max. Wert), die weit über jenen der übrigen VP lag.

Aus dieser Analyse ist zu schließen, daß auf Grund erheblicher interindividueller Schwankungen ein depressorischer Effekt auf den systolischen Blutdruck vorherrscht, daß es aber nicht gerechtfertigt erscheint, Diazepam im Versuchspersonenkollektiv eine den systolischen Blutdruck senkende Wirkung zuzusprechen.

diazepaminduzierten Änderung gesprochen werden, da die Änderung nach Placebo entgegengesetzt gerichtet ist, wobei 3 mal eine blutdrucksenkende und 2 mal eine blutdrucksteigernde Wirkung von Diazepam zu sehen ist.

Daraus folgt für die angedeutete Blutdrucksenkung im Kollektiv:

1) Eine zu der eventuell vorhandenen Diazepamwirkung sich addierende Placebowirkung kann nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

2) Da positive und negative Änderungen nach Diazepam vorhanden sind, die sich z.T. aufheben, müssen für das deutliche Überwiegen des blutdrucksenkenden Effektes im Kollektiv einzelne VP erhebliche Blutdrucksenkungen aufweisen. Dies konnte für die beiden oben genannten VP an ihrem 2. Versuchstag nach Diazepam festgestellt werden.

Sie zeigten nach Diazepam eine

Zur Frage des Zeitpunktes, an dem Diazepam in den Versuchspersonen wirksam wird, ist folgendes festzustellen:

- 1) Unsere Medikamentenwertungsläufe begannen 60 bis 90 Minuten nach Aufnahme der Substanz. Die höchsten Blutspiegel von Diazepam werden gewöhnlich 1 bis 2 Stunden nach oraler Aufnahme registriert (153).
- 2) In den gleichen Medikamentenwertungsläufen waren beim Fahrverhalten nach Diazepamgabe signifikante Änderungen nachweisbar, die nach Placebogabe nicht vorhanden waren.

Tierexperimentelle Untersuchungen an Hunden zeigten, daß Diazepam in bestimmten Dosisbereichen nur minimalen (14, 144) bzw. keinen Einfluß (18) auf die Haemodynamik ausübt.

Die derzeit vorliegenden Befunde über den Einfluß von Diazepam auf das Kreislaufverhalten unter emotionaler Belastung sind z.T. widersprüchlich. Die einzelnen Untersuchungen sind auch nicht streng miteinander vergleichbar, da sie sich in der Auswahl der Versuchspersonen, der Dosierung des Medikamentes, dem Versuchsansatz und -ablauf unterscheiden. Erhebliche Unterschiede bestehen auch in der Art der emotionalen Belastung.

In den Untersuchungen von HEALY et al. (66) und DALEN et al. (32) darf eine emotionale Stresssituation für die Patienten angenommen werden, denn

- 1) in beiden Untersuchungen fanden bei den wachen Patienten vor der Sedierung instrumentelle Eingriffe statt.
- 2) in beiden Untersuchungen traten bei den Patienten Angstzustände vor der erwarteten zahnärztlichen Behandlung (65) oder während der Behandlung (Herzkatheterisierung) (32) auf.

So fanden HEALY et al. (66) bei 16 Patienten, die mit 0,2 mg/kg Diazepam i.v. vor der Durchführung einer oralen Lokalanästhesie sediert wurden, abgesehen von einer unmittelbaren Herzfrequenzantwort zum Zeitpunkt der Anwendung des Medikamentes keine signifikante Herzfrequenzänderung. Der intraarteriell gemessene systolische Blutdruck sank dagegen nach Diazepam signifikant (der mittlere Blutdruck änderte sich nicht).

Ebenso beobachteten DALEN et al. (32) bei 15 Patienten, die

5 bis 10 mg Diazepam i.v. zur Sedierung während Herzkatheterisierung appliziert bekamen, keine signifikante Änderung der Herzfrequenz und eine Senkung des systolischen Blutdruckes um mehr als 10 mmHg bei 8 Patienten, keine Änderung bei 6 Patienten und einen Anstieg bei einem Patienten.

Soweit aus beiden Untersuchungen hervorgeht, sind Placeboversuche zur Überprüfung der Ergebnisse nicht durchgeführt worden, was vermutlich in der klinischen Indikation eines sedierenden Medikamentes in diesen Untersuchungen begründet lag. Die Aussagekraft der Ergebnisse hätte dadurch erhärtet werden können.

Die folgenden Untersuchungen von KELLY et al. (84) und KATZ et al. (82) unterscheiden sich von den besprochenen in erster Linie dadurch, daß hier Streßsituationen experimentell induziert wurden.

KELLY und sein Arbeitsteam (84) setzten ihre 15 psychiatrischen Patienten und 5 gesunden Kontrollpersonen nach Infusion von Placebo und Diazepam (10 mg Patienten, 5 mg Kontrollen) jedesmal kurzzeitigen mentalen Streßsituationen aus. Im Gegensatz zu den oben genannten Autoren konnten KELLY et al. in beiden Versuchspersonengruppen nur geringe Änderungen des Blutdruckes finden. Die Herzfrequenz während der Streßsituation nach Diazepam änderte sich nicht signifikant. Erst nach einer 20- bis 30-minütigen Ruheperiode nach Diazepaminfusion sank die Frequenz signifikant ab. Ähnlich verhielt sich die Herzfrequenz der Kontrollgruppe. Bei einem unseren Versuchspersonen vergleichbaren Kollektiv von Versuchspersonen prüften KATZ et al. (82) mit einem ähnlichen Versuchsansatz (Placeboversuche) die Wirkung von Diazepam (Infusion von 10 mg) auf das Kreislaufverhalten während einer Streßsituation (Neigung der Versuchsperson in eine Position von 60°). Bei keiner Versuchsperson wurde postmedikamentös irgendeine signifikante Änderung der Pulsfrequenz oder des Blutdruckes gesehen.

Unsere Ergebnisse zusammenfassend ist festzustellen, daß Diazepam - in der von uns verwendeten oralen Dosierung von 10 mg und unter unseren Versuchsbedingungen - das Kreislaufverhalten

(Herzfrequenz und Blutdruck) in Streßsituationen nicht beeinflußt. Dieser Befund steht im Einklang mit einem Großteil der berichteten Ergebnisse in der Literatur. Daraus kann geschlossen werden, daß Diazepam auch nicht geeignet ist, die streßinduzierte Änderung cardiovaskulärer Parameter per se zu blockieren. Nach unseren Befunden scheint die zentrale Wirkung von Diazepam das Kreislaufregulationszentrum im Hypothalamus nicht zu beeinflussen.

Prinzipiell ist Diazepam durchaus in der Lage, durch Streß hervorgerufene periphere Veränderungen zu verhindern. In Untersuchungen an Ratten, die einem Immobilisationsstreß („restraint stress“) ausgesetzt wurden, verglichen SCHUMPELICK und PASCHEN (152) die Wirkung von Diazepam und Vagotomie quantitativ auf die Streßulcushäufigkeit gegenüber einer Kontrollgruppe, wobei eine annähernd gleiche Reduktion der Ulcushäufigkeit durch Diazepam und durch Vagotomie gefunden wurde. Von den Autoren wird für die Wirkung von Diazepam ein Angriff an den vegetativen Regulationszentren im Hypothalamus und Limbischen System diskutiert.

5.2. FAHRVERHALTEN

5.2.1. FAHRSIMULATOR

Fahrversuche, in denen Versuchspersonen mit einer eventuell leistungsmindernden Medikation konfrontiert werden, sind aus ethischen Gründen und der Gefahr, die sie für die Versuchsperson und andere Verkehrsteilnehmer in sich bergen, nicht im wirklichen Straßenverkehr durchführbar. Als Möglichkeit bieten sich Fahrsimulatoren an. Dabei stellt sich die Frage, welche Aussagekraft die an unserem Simulator erhaltenen Ergebnisse des Fahrverhaltens im Hinblick auf das Fahrverhalten im wirklichen Straßenverkehr besitzen.

1) Nach GÄRTNER und WERNICKE (55) ist eine weitgehende Angleichung der Simulation an die Realität besonders durch eine sinn-

volle Art der Benutzung des Simulators zu erzielen. Unser Versuchspersonenkollektiv zeigte sich in allen Versuchen kooperationsbereit und aufgeschlossen gegenüber der Simulationsanlage. Ohne unser Zutun konnten wir ein Wettbewerbsverhalten der Versuchspersonen am Simulator beobachten.*

2) CRANCER (30) führte eine Studie durch, in der die Ergebnisse am Fahrsimulator durch Fahraufzeichnungen objektiviert wurden. Bei normalen Fahrern zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Testvariablen am Simulator und der Fahrleistung. Eine Zunahme der Fehler war verbunden mit einer Zunahme der Anzahl der Unfälle und Verletzungen in einer Fahraufzeichnung. Er kommt zu dem Ergebnis, daß ein Fahrsimulatortest ein gültiger Indikator ist, um Unterschiede in der Fahrleistung zu erkennen. Streng genommen ist damit noch nichts über den von uns verwendeten Fahrsimulator ausgesagt, doch ist die Richtung aufgezeigt, in die die Ergebnisse weisen können.

Da bis jetzt Ergebnisse an unserem Fahrsimulator noch nicht mit dem Fahrverhalten in wirklichen Verkehrssituationen in Beziehung gesetzt wurden, ist ein endgültiges Urteil über die Aussagekraft der Simulatorergebnisse nicht zu fällen.

Aus den wenigen signifikanten Änderungen des Fahrverhaltens in unseren Versuchen ist der Schluß zu ziehen, daß sich der von uns verwendete Simulator unter unserem Versuchsansatz - in Bezug auf das Fahrverhalten - als wenig empfindliche experimentelle Methode zur Erkennung von eventuell vorhandenen medikamenteninduzierten Änderungen erwiesen hat.

Hierfür die Gründe zu analysieren ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, z.T. dürfte die Empfindlichkeit von Meßmethoden, z.T. auch der unter den Variablen des Fahrverhaltens erkennbare Einübungseffekt verantwortlich sein. Hinzu kommt noch, daß die stark ausgeprägte individuelle Streubreite beim Fahrverhalten erhebliche Standardabweichungen der einzelnen Variablen bedingte und dadurch eventuelle signifikante Änderungen nicht erkennen ließ.

Aber auf folgendes muß hingewiesen werden:

- 1) Die wenigen, dennoch erhaltenen signifikanten Änderungen werden von uns als bedeutsam erachtet.
- 2) Es muß betont werden, daß aus Variablen des Fahrverhaltens, bei denen postmedikamentös keine signifikante Änderung nachweisbar war, nicht abgeleitet werden darf, daß das verabreichte Medikament keine Änderung hervorruft.

Wir sind der Auffassung, daß unsere Ergebnisse des Fahrverhaltens während simulierter Autofahrt darauf hinweisen, in welcher Richtung Leistungsänderungen bei Kraftfahrern im wirklichen Straßenverkehr zu erwarten sind. Wir sind aber nicht der Auffassung, daß keine Änderung der Fahrleistung in unseren Versuchen auch keine Änderung der Fahrleistung im wirklichen Straßenverkehr bedeutet.

Im folgenden sollen nur jene Variablen diskutiert werden, bei denen sich signifikante Änderungen ergaben.

5.2.2. WIRKUNGEN VON PRACTOLOL

Nach Practololgabe waren von 21 Variablen des Fahrverhaltens nur 2 signifikant verändert, aber nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo und Diazepam.

Die Anzahl der Lenkwinkelkorrekturen nahm nach Practolol signifikant ab. Die Deutung dieses Ergebnisses ist schwierig, zumal ob diese Abnahme als günstig oder weniger günstig für das Fahrverhalten beurteilt werden kann.

günstig: absolut gesehen sagt eine Verminderung der Lenkwinkelkorrekturen aus, daß der gefahrene Lenkwinkel sich der Idealcurve annähert und weniger Korrekturen nötig sind.

weniger günstig: die Lenkwinkelkorrekturen korrelieren indirekt mit der mittleren und maximalen Geschwindigkeit auf der Wechselstrecke. Dieser Befund liegt in unserer Definition der Lenkwinkelkorrekturen begründet, die auf Grund der wegproportionalen Registrierung bei hohen Geschwindigkeiten im Kurvenbild nicht

mehr als Korrekturen erscheinen. Eine Verminderung der Korrekturen muß somit nicht gleichbedeutend mit einer Annäherung des Lenkwinkels an die Idealkurve sein. Eine sichere Interpretation des Lenkwinkelverhaltens ließe die Betrachtung der einzelnen Kurvenverläufe zu, würde aber den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Die über die Placebowirkung hinausreichende Abnahme der Lenkwinkelkorrekturen nach Practolol könnte durch eine höhere Geschwindigkeit im Vergleich zu jener nach Placebo bedingt sein. Da dies nicht der Fall ist, scheint für Practolol eher eine Deutung im oben erwähnten günstigen Sinne möglich. Gleichzeitig muß betont werden, daß die Aussagekraft dieser Variablen wegen starker Standardabweichungen und fehlender signifikanter Medikamentenunterschiede eingeschränkt ist.

Die signifikante Abnahme der „Lenkwinkelabweichungen größer als 8 Einheiten“ nach Practolol ($-1,0$) ist verglichen mit der insignifikanten Abnahme nach Placebo ($-1,5$) geringer als diese und nicht als Practololwirkung anzusehen.

Practolol veränderte die Summe der Fehler nicht signifikant und auch nicht signifikant unterschiedlich zu der Veränderung nach Placebo. Dies deutet darauf hin, daß durch Practolol die Fahrleistung nicht beeinträchtigt wird.

Practolol führte in unserem Versuchspersonenkollektiv zu einer nicht ganz signifikanten ($2p < 0,10$) Verkürzung der Reaktionszeit (Zeit vom Aufleuchten der roten Lampe bis zum Verlassen des Gaspedales) und entsprechend auch der Summe aus Reaktionszeit und Umsetzzeit, wobei die Abnahme dieser Summe nicht ganz signifikant ($2p < 0,10$) größer als jene nach Placebogabe war. Dieses Ergebnis ist mit der von uns verwendeten Methodik nicht sicher zu deuten. Es kann ein zufälliger Befund sein. Es kann aber auch eine practololinduzierte Leistungsverbesserung darstellen, denn

1) Streßreaktionen können zu einer Leistungsminderung führen. So fanden ASHTON et al. (5) an einem Fahrsimulator mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad der gestellten Aufgabe oder zu-

nehmendem Streß (Beanspruchung) eine zunehmende signifikante Verlängerung der mittleren Bremsreaktionszeit. Von den physiologischen Parametern zeigte bei ASHTON et al. die Herzfrequenz eine Zunahme mit ansteigendem Schwierigkeitsgrad.

2) beobachteten wir bei unseren Versuchspersonen während simulierter Fahrt Streßreaktionen (siehe Pkt. 5.1.1.) und

3) konnte nur Practolol signifikant diese Streßreaktionen verringern (siehe Pkt. 5.1.3.).

Vorausgesetzt, daß es sich hier um eine Practololwirkung handelt, kann sie nicht durch eine direkte Beeinflussung der Herzfrequenz oder des systolischen Blutdruckes erklärt werden, da unsere haemodynamischen Parameter nicht mit der Reaktionszeit (bzw. Summe aus Reaktionszeit und Umsetzzeit) korrelieren. Dieses Ergebnis stimmt überein mit dem Ergebnis von MORRIS und THOMPSON (124), die ebenfalls keine Beziehung zwischen Herzfrequenz und Reaktionszeit angeben. Weitere Arbeiten müssen zeigen, wie das Reaktionszeitverhalten nach Practolol zu beurteilen ist.

Unsere Ergebnisse können nicht direkt mit denen anderer Autoren verglichen werden, da bis jetzt keine uns bekannte Arbeit über das Fahrverhalten nach Practolol vorliegt, wohl aber nach anderen β -Rezeptorenblockern.

TETSCH et al. (169) bestimmten an einem Reaktionszeitmeßgerät die Wahlreaktionszeiten vor und nach β -Rezeptorenblockade (KL 255) bei Patienten, die sich ambulant zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen in Lokalanästhesie unterzogen. Eine Beeinträchtigung der Reaktionszeit wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nicht festgestellt.

In einem mit unserem Versuchsansatz vergleichbaren prüften GOLDMAN et al. (58) die Wirkung von 100 mg Alprenolol oral auf das Fahrverhalten von 6 Versuchspersonen. Bei dem von ihm verwendeten Fahrsimulator wird die Außensicht aus dem Fahrzeug im Gegensatz zu dem von uns benützten durch einen Film projiziert. GOLDMAN et al. konnten keine signifikanten Veränderungen der registrierten Fehler (Bremsungen, Lenkungen, Geschwindigkeit,

Blinker) zwischen Placebo und Alprenolol erkennen.

In Übereinstimmung mit der vorliegenden Literatur und unter Berücksichtigung der unter Punkt 5.2.1. aufgeführten Einschränkungen weisen unsere Ergebnisse darauf hin, daß Practolol die Fahrleistung am Simulator nicht beeinträchtigt. Daraus schließen wir, daß eine Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit nach Practolol nicht zu erwarten ist.

5.2.3. WIRKUNGEN VON DIAZEPAM

Von 21 Variablen des Fahrverhaltens waren nach Diazepamgabe 5 signifikant verändert, aber nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo und Practolol.

Bei Interpretation der statistischen Analyse bleiben 2 Variable (Randberührungen und Geschwindigkeitsüberschreitungen) übrig, bei denen von einer diazepaminduzierten Wirkung gesprochen werden kann (es fallen weg: 1) Nichtbetätigung des Blinkers: Sie nahm nach Diazepam und nach Placebo signifikant ab. 2) Lenkwinkelkorrekturen und 3) Abweichungen von der Idealkurve größer als 2 Einheiten: Beide Variable zeigten nach Diazepam Werte, die nahezu identisch mit jenen nach Placebo waren.)

Diazepam erhöhte die Anzahl der Randberührungen signifikant um 46 % und die Anzahl der Geschwindigkeitsüberschreitungen signifikant um 61 %, wobei letztere angedeutet signifikant ($2p < 0,10$) von der unter Practolol unterschiedlich war. Die Fehlersumme (Notsaus, Überfahren des Stoppschildes, Randberührungen, Geschwindigkeitsüberschreitungen und versäumte Blinkerbetätigungen) nahm nach Diazepam nicht ganz signifikant ($2p < 0,10$) um 32 % zu. Diese Befunde deuten an, daß nach Diazepam die Fahrleistung verringert ist.

In der Literatur wird die Wirkung von Diazepam auf die psychomotorische Leistung nicht einheitlich beantwortet. Gemeinsam ist den folgenden Arbeiten, daß sie mittels mehrerer verschiedener, experimental-psychologischer Testmethoden die psychomo-

torische Leistungsfähigkeit prüften.

LAWTON und CAHN (94) verabreichten ihren 20 männlichen Versuchspersonen 3 Tage lang 3×5 mg Diazepam und am Morgen des 4. Tages eine einzelne Tablettendosis. In 2 von 5 Tests konnten LAWTON und CAHN eine statistisch signifikante Beeinträchtigung der psychomotorischen Leistung nach Diazepam nachweisen. Im Gegensatz dazu berichten HUGHES et al. (76), die ihren 18 Probanden beiderlei Geschlechts 3×2 mg Diazepam pro Tag 2 Tage lang und eine Tablette am Morgen des 3. Tages gaben, daß Diazepam weder die motorische Leistungsfähigkeit (gemessen mit einem „pursuit meter“) noch die mentale Leistungsfähigkeit (gemessen mit einem „delayed auditory feedback system“) veränderte. BERNHEIM und MICHIELS (12) wiederum stellten bei ihren Probanden beiderlei Geschlechts nach Gabe von 3×5 mg Diazepam für 4 Tage fest, daß etwa die Hälfte der Testergebnisse nach Diazepam signifikant beeinträchtigt war.

Die Arbeiten sind streng genommen nicht miteinander vergleichbar, da sie sich sowohl in den verwendeten Tests, dem Versuchsansatz, der Dosierung als auch der Zusammensetzung der Versuchspersonen unterscheiden und dadurch zu sich scheinbar widersprechenden Ergebnissen führen, die sich möglicherweise aus der verschiedenen Dosierung und der Zusammensetzung der Versuchspersonen ergeben. So konnten z.B. MUNKELT et al. (125) geschlechts- und konstitutionsspezifische Unterschiede in der Wirkung eines anderen Tranquillizers, Meprobamat, nachweisen.

Um die Wirkung von Diazepam auf die Reaktionszeit zu interpretieren, bedarf es einer genaueren Betrachtung der Reaktionszeit. Die unter angespannter Aufmerksamkeit am Reaktionszeitmeßgerät (4) oder am Fahrstand (31) bestimmte Reaktionszeit ist kürzer als die entsprechende von uns ermittelte Größe. In Untersuchungen an einem Fahrsimulator über die minimale Bremsreaktionszeit bei angespannter Aufmerksamkeit kamen ASHTON et al. (5) zu dem Ergebnis, daß eine Bremsreaktionszeit von weniger als im Mittel 0,5 Sekunden nur möglich ist, wenn der Proband in Er-ahnung des Lichtsignals den rechten Fuß auf das Bremspedal ge-

stellt hat. Auch in unserer Arbeit liegt die der Reaktionszeit von ASHTON et al. bei uns definitionsgemäß entsprechende Summe aus Reaktionszeit und Umsetzzeit für jeden Probanden im Mittel über 0,5 Sekunden, wobei auf Grund unserer Meßanordnung eine Reaktionszeitmessung nur möglich war, wenn der rechte Fuß des Probanden das Gaspedal durchdrückte. Bei 321 Kraftfahrern, die ihre eigenen Fahrzeuge lenkten und ein Ereignis innerhalb einer 10 km langen Strecke erwarteten, lag die Reaktionszeit im Mittel bei 0,66 Sekunden (Streuungsbreite: 0,3 sec bis 2,0 sec) (80). Die entsprechende von uns am Fahr Simulator ermittelte Größe, die Summe aus Reaktionszeit und Umsetzzeit, beträgt im Mittel 0,72 Sekunden (Streuungsbreite: 0,3 sec bis 1,5 sec). Dieser Punkt des Fahrverhaltens, an dem die Übertragbarkeit eines Simulatorergebnisses auf Ergebnisse am Echtfahrzeug überprüft werden kann, spricht dafür, daß die an unserem Simulator gewonnenen Ergebnisse zu einer Aussage über das Fahrverhalten im Straßenverkehr eher berechtigen als Untersuchungen am Reaktionszeitmeßgerät.

Bei Überraschungssituationen fanden JOHANSSON und RUMAR (80) eine längere Reaktionszeit als gegenüber erwarteten Situationen. Aus Tabelle 48 ist zu ersehen, daß über die Hälfte der Versuchs-

VP	Pl. Pr. Di.		
1	+	+	+
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	+	+
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	+	-
10	+	-	-
11	+	-	+
12	+	-	+

Tab. 48: Veränderung der Summe aus Reaktionszeit und Umsetzzeit nach Placebo (Pl.), Practolol (Pr.) und Diazepam (Di.) der 12 Versuchspersonen (VP) in Bezug auf die jeweiligen Ausgangswerte.

+ postmedikamentöse Zunahme

- " Abnahme

Beide Wertungsläufe (vorher - nachher) fanden am gleichen Tag statt.

personen unabhängig vom Medikament eine postmedikamentöse (intradiane) Abnahme der Summe aus Reaktionszeit und Umsetzzeit zeigt. Hierin spiegelt sich besonders der intradiane Einübungseffekt wider, der im jeweils 2. Wertungslauf des gleichen Tages eine geringere Konzentration auf die Handhabung der Simulatoranlage erforderte und dadurch einen höheren Grad der Erwartung der Reaktionszeit zuließ. Dies führte zusammen mit erheblichen interindividuellen Streuungen der Reaktionszeit zur Überlagerung von eventuell vorhandenen Medikamentenwirkungen, so daß wir nach Diazepam keine Beeinflussung der Reaktionszeit erkennen konnten.

Auch TETSCH et al. (169), die 26 Patienten wegen zahnärztlich-chirurgischer Eingriffe die gleiche Dosis, wie wir sie verwendeten (10 mg Diazepam per os) als Prämedikation gaben, konnten keine negative Beeinflussung der Reaktionszeit nach Diazepam finden. Ebenso berichten BERNHEIM und MICHIELS (12) in ihrer Arbeit von keiner statistisch signifikanten Veränderung der Reaktionszeiten nach Diazepam, obwohl andere psychologische Tests nach Diazepam im negativen Sinne verändert waren (siehe oben).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wir eine statistisch sichere Aussage über die Wirkung von Diazepam nicht treffen können. Trotzdem weisen unsere Ergebnisse darauf hin, daß wir mit der Möglichkeit der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit nach Diazepam rechnen müssen. Verstärkend wirkt sich dabei eine diazepambedingte Selbstüberschätzung der eigenen Leistung aus, wie sie von BERNHEIM und MICHIELS (12) beschrieben wird.

Unsere Ergebnisse rechtfertigen den Versuch, Patienten mit ischämischen Herzmuskelerkrankungen, aber auch Gesunden, den β -Rezeptorenblocker Practolol zu geben, wenn eine herzbelastende Stresssituation zu erwarten ist. Dabei erweist sich Practolol als besonders günstig, den Herzfrequenzanstieg zu blockieren. Tätigkeiten, die eine hohe Anforderung an die psychomotorische Leistungsfähigkeit stellen, wie z.B. Autofahren, scheinen durch

dieses Medikament nicht beeinträchtigt zu werden. Die Kontraindikationen des β -Rezeptorenblockers - insbesondere eine Herzinsuffizienz und ein Asthma bronchiale - sind dabei streng zu beachten. Der Tranquillizer Diazepam hat sich in unseren Untersuchungen weder im Hinblick auf die Blockierung der Streßreaktionen noch im Hinblick auf Fahrverhalten als günstig erwiesen.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Reaktion des Herzkreislaufsystems auf Streß kann prinzipiell zentral (z.B. durch Benzodiazepine) oder peripher (durch Blockade der adrenergen β -Rezeptoren) gehemmt werden. Die in der Einleitung zusammengestellten Befunde über eine blockierende Wirkung der Benzodiazepine auf die streßbedingten haemodynamischen Änderungen (Anstieg der Herzfrequenz und des systolischen Blutdruckes) sind widersprüchlich; dagegen wird regelmäßig - allerdings ohne ausreichende statistische Belege - die Auffassung vertreten, daß β -Rezeptorenblocker eine solche Wirkung besitzen. Unsere Untersuchungen zielten deshalb darauf, die Wirkungen je eines Vertreters der beiden Medikamentengruppen vergleichend auf die in einem Fahrsimulator induzierten Kreislaufreaktionen zu quantifizieren. Da diese Medikamente häufig ambulant über längere Zeit gegeben werden, war auch zu untersuchen, ob das Fahrverhalten beeinflusst wird.

Im Rahmen einer Doppelblindstudie erhielten 12 gesunde männliche Versuchspersonen (Durchschnittsalter 25 Jahre) einmal Practolol (200 mg) - einen neuen β -Rezeptorenblocker -, einmal Diazepam (10 mg) und einmal Placebo in alternierender Medikationsfolge. Nach Gewöhnung an den Versuchsablauf waren die Medikamentenwertungsläufe an 3 Versuchstagen zu erledigen, die im Abstand von mindestens 2 Tagen aufeinander folgten. An jedem Versuchstag wurden vor und 1 Stunde nach oraler Gabe des Medikamentes eine Testfahrt über 9 bis 19 Minuten durchgeführt. Dabei wurden folgende Meßgrößen bestimmt:

- 1) Herzfrequenz und Blutdruck in Ruhe und unter verschiedenen Bedingungen während der Fahrt
- 2) Reaktionszeit und Umsetzzeit während der Fahrt und ihre Summe
- 3) 5 Typen von Fehlleistungen während der Fahrt und ihre Summe
- 4) Anzahl der Bremsungen, Beschleunigungen und Fahrgeschwindigkeit

5) Abweichungen von der optimalen Lenkung des Fahrzeuges

Für die insgesamt 41 Variablen wurde im gepaarten t-Test nach STUDENT geprüft: a) ob ein signifikanter Unterschied vor und nach Medikamentengabe besteht, b) ob diese medikamenteninduzierten Änderungen für die 3 verwendeten Substanzen signifikant unterschiedlich sind und c) ob ein Einübungseffekt über die 3 Versuchstage vorhanden ist.

1. Unsere Ergebnisse belegen eine unter allen Versuchsbedingungen signifikante Abnahme der Herzfrequenz nach Practolol, die umso stärker ist, je höher der Ausgangswert der Herzfrequenz ist. Diese Abnahme nach Practolol ist (außer unter Ruhebedingungen) in jedem Falle signifikant größer als die Frequenzabnahme nach Placebo. Diazepam verändert die Herzfrequenz nicht. Der fahrtbedingte Frequenzanstieg wird durch Practolol signifikant um etwa die Hälfte vermindert und durch Placebo und Diazepam nicht beeinflusst.

Der diastolische Blutdruck wird durch keines der 3 Medikamente richtungsgebunden verändert; der systolische Blutdruck wird durch Practolol (außer unter Ruhebedingungen) signifikant gesenkt und zwar umso stärker, je höher sein Ausgangswert liegt (ab 150 mmHg regelmäßige Senkung des systolischen Blutdruckes). Placebo verändert den systolischen Blutdruck nicht. Der fahrtbedingte Anstieg des systolischen Blutdruckes wird durch Practolol fast vollständig blockiert, durch Placebo und Diazepam nicht signifikant beeinflusst.

2. Die Reaktionszeit nahm nach Practolol nicht ganz signifikant und nach Placebo und Diazepam nur geringfügig ab. Entsprechend verhielt sich die Summe aus Reaktions- und Umsetzzeit, wobei allerdings die Abnahme der Summe unter Practolol angedeutet signifikant größer war als die unter Placebo.

3. Fahrbahnrandberührungen, Geschwindigkeitsüberschreitungen, versäumte Blinkerbetätigungen, Überfahren des Stoppschildes und Fahrbahnrandüberschreitungen stellen die Summe der Fehler dar, die sich unter Placebo und Practolol nicht signifikant

änderte und nach Diazepam nicht ganz signifikant um 32 % zunahm. Dabei erhöhte sich die Anzahl der Randberührungen und Geschwindigkeitsüberschreitungen unter Diazepam signifikant.

4. und 5. Unter diesen Meßgrößen konnte als Medikamentenwirkung nur die signifikante Abnahme der Lenkwinkelkorrekturen nach Practolol gefunden werden.

Für alle Ergebnisse des Fahrverhaltens (siehe unter 2 bis 5) konnte ein Unterschied der medikamenteninduzierten Änderungen nicht statistisch gesichert werden.

Unsere Ergebnisse werden mit der bisher vorliegenden Literatur in Beziehung gebracht und dabei besonders die Übertragbarkeit unserer Befunde auf das Kreislauf- und Fahrverhalten im Echtfahrzeug kritisch analysiert.

Unter unseren Versuchsbedingungen erwies sich Practolol, im Vergleich zu Diazepam, als günstigeres Medikament sowohl in der Blockierung der streßbedingten Kreislaufreaktion als auch - mit Vorbehalt - im Hinblick auf das Fahrverhalten.

7. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AHLQUIST, R. P.: A study of the adrenotropic receptors. Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)
2. AMOR, H., H. SCHWINGSHACKL, S. WILFLINGSIEDER, F. DIENSTL: Die Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Practolol, einem neuen herzspezifischen β -Rezeptoren-Blocker. Dtsch. med. Wschr. 96, 1069 (1971)
3. ARESKOG, N. - H., L. ADOLFFSSON: Effects of a cardio-selectiv beta-adrenergic blocker (I.C.I. 50172) at exercise in angina pectoris. Brit. med. J. 2, 601 (1969)
4. ARIGONI, G., O. FRYC, W. MICHIELS, CH. MOTTIER: Verwertung psychotechnischer Prüfungen zur Ermittlung der Verkehrstauglichkeit. Med. Welt 23, 1153 (1972)
5. ASHTON, H., R. D. SAVAGE, J. W. THOMPSON, D. W. WATSON: A method for measuring human behavioural and physiological responses at different stress levels in a driving simulator. Brit. J. Pharmacol. 45, 532 (1972)
6. ASTRÖM, H.: Haemodynamic effects of beta-adrenergic blockade. Brit. Heart J. 30, 44 (1968)
7. BÄTTIG, K., H. FISCHER: Die Wirkung von Pharmaka auf psychische Leistungsfähigkeit und Persönlichkeitsfaktoren. Schweiz. Z. Psychol. 23, 26 (1964)
8. BAKER, R. R.: The effects of psychotropic drugs on psychological testing. Psychol. Bull. 69, 377 (1968)
9. BARRETT, A. M., A. F. CROWTHER, D. DUNLOP, R. G. SHANKS, L. H. SMITH: Cardio-selective β -blockade. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 259, 152 (1967/68)
10. BAUER, K. H.: Verkehrsunfälle. Ärztl. Prax. 13, 731 (1961)
11. BELLET, S., L. ROMAN, J. KOSTIS, A. SLATER: Continuous electrocardiographic monitoring during automobile driving. Amer. J. Cardiol. 22, 856 (1968)

12. BERNHEIM, J., W. MICHIELS: Effets psycho-physiques du diazepam (Valium) et d'une faible dose d'alcool chez l'homme. *Schweiz. med. Wschr.* 103, 863 (1973)
13. BETTS, T. A., A. B. CLAYTON, G. M. MACKAY: Effects of four commonly-used tranquillizers on low-speed driving performance tests. *Brit. med. J.* 4, 580 (1972)
14. BIANCO, J. A., E. A. SHANAHAN, G. W. OSTHEIMER, R. A. GUYTON, W. J. POWELL, W. M. DAGGETT: Cardiovascular effects of diazepam. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 62, 125 (1971)
15. BIEHL, B., U. SEYDEL: Beeinflussung des Fahrverhaltens durch einen Medium-Tranquillizer. *Münch. med. Wschr.* 109, 253 (1967)
16. BIEHL, B., D. v. KLEBELSBERG, U. SEYDEL: Beeinträchtigen Psychopharmaka die Fahrtüchtigkeit des Kraftfahrers? *Med. Welt* 1654 (1966)
17. BJURSTEDT, H., G. MATELL: Cardiovascular and respiratory reactions in mental stress. In: 99. p. 91
18. BLOOR, C. M., A. S. LEON, D. E. WALKER: Coronary and systemic hemodynamic effects of diazepam (Valium) in the unanesthetized dog. *Res. Commun. chem. Pathol. Pharmacol.* 6, 1043 (1973)
19. BODI, T., P. E. SIEGLER, J. W. SIAP, R. KHORSANDIAN, J. H. NODINE: Comparison of tranquilizers by human bioassay. *Pharmacologist* 3, 60 (1961)
20. BOGDONOFF, M. D., E. H. ESTES, W. R. HARLAN, D. L. TROUT, N. KIRSHNER: Metabolic and cardiovascular changes during a state of acute central nervous system arousal. *J. clin. Endocr.* 20, 1333 (1960)
21. BONN, J. A., P. TURNER, D. C. HICKS: Beta-adrenergic-receptor blockade with practolol in treatment of anxiety. *Lancet* 1, 814 (1972)

22. BROD, J.: Haemodynamic basis of acute pressor reactions and hypertension. *Brit. Heart J.* 25, 227 (1963)
23. BRÜNER, H., D. JOVY, K. E. KLEIN: Der Einfluß einiger verkehrsmedizinisch wichtiger Pharmaka auf die menschliche Leistungsbereitschaft. *Arzneimittel-Forsch.* 11, 995 (1961)
24. BUCHALY, J. F.: Plötzlicher Tod eines scheinbar gesunden Autoführers. *Münch. med. Wschr.* 79, 134 (1932)
25. BURCH, G. E., T. GILES: Aspects of the influence of psychic stress on angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 31, 108 (1973)
26. CARLSON, L. A., L. LEVI, L. ORÖ: Plasma lipids and urinary excretion of catecholamines during acute emotional stress in man and their modification by nicotinic acid. In: 99. p. 129
27. CLAUSS, G., H. EBNER: Grundlagen der Statistik für Psychologen, Pädagogen und Soziologen. Verlag H. Deutsch, Frankfurt a.M. 1971
28. COLTART, D. J.: Comparison of effects of propranolol and practolol on exercise tolerance in angina pectoris. *Brit. Heart J.* 33, 62 (1971)
29. CORRODI, H., K. FUXE, P. LIDBRINK, L. OLSON: Minor tranquillizers, stress and central catecholamine neurons. *Brain Res.* 29, 1 (1971)
30. CRANCER, A.: Predicting driving performance with a driver simulator test. Washington Department of Motor Vehicles, Olympia, 1968. Zit. n.: A. CRANCER, Jr., J. M. DILLE, J. C. DELAY, J. E. WALLACE, M. D. HAYKIN: Comparison of the effects of marihuana and alcohol on simulated driving performance. *Science* 164, 851 (1969)
31. CURRIE, L.: The perception of danger in a simulated driving task. *Ergonomics* 12, 841 (1969)

32. DALEN, J. E., G. L. EVANS, J. S. BANAS, H. L. BROOKS, J. A. PARASKOS, L. DEXTER: The hemodynamic and respiratory effects of diazepam (Valium). *Anesthesiology* 30, 259 (1969)
33. DAVIS, R. C., A. M. BUCHWALD, R. W. FRANKMAN: Autonomic and muscular responses, and their relation to simple stimuli. *Psychol. Monogr.* 69, (1955). Zit. n. 97.
34. DENGLER, K., H. U. GLAESEL: Anwendung von Valium in der klinischen Psychiatrie. *Med. Welt* 1620 (1967)
35. DITT, J., R. PAUER: Pharmakopsychologische Untersuchungen mit 7 Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd. *Arzneimittel-Forsch.* 15, 653 (1965)
36. DÖKERT, B.: Arzneimittel und Verkehr - die medikamentöse Beeinflussung der Leistungsfähigkeit und ihre Bedeutung für die Verkehrssicherheit. *Z. ärztl. Fortbild.* 62, 1165 (1968)
37. DOENICKE, A., H. POST: Über den Wert kombinierter psychodiagnostischer Testmethoden zur Erfassung einer Leistungs- und Konzentrationsminderung beim Menschen nach Gaben verschiedener Arzneimittel (Librium, Bellergal, Omca). *Akt. Probl. Verkehrsmed.* 3, 83 (1966)
38. DONALD, D. E., D. A. FERGUSON, S. E. MILBURN: Effect of beta-adrenergic receptor blockade on racing performance of greyhounds with normal and with denervated hearts. *Circulat. Res.* 22, 127 (1968)
39. DUNLOP, D., R. G. SHANKS: Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. *Brit. J. Pharmacol.* 32, 201 (1968)
40. EIFF, A. W. von, A. CZERNIK, K. ZANDERS: Zur medikamentösen Beeinflussung der Sympathicushyperaktivität. Parasympathomimeticum und Beta-Rezeptorenblocker im kurzdauernden pharmakologischen Experiment am Menschen. *Klin. Wschr.* 47, 701 (1969)

41. ELIASCH, H., A. ROSEN, H. M. SCOTT: Systemic circulatory response to stress of simulated flight and to physical exercise before and after propranolol blockade. *Brit. Heart J.* 29, 671 (1967)
42. ELMADJIAN, F., J. M. HOPE, E. T. LAMSON: Excretion of epinephrine and norepinephrine in various emotional states. *J. Clin. Endocr.* 17, 608 (1957)
43. EPSTEIN, St. E., B. F. ROBINSON, R. L. KAHLER, E. BRAUN-WALD: Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and submaximal exercise in man. *J. clin. Invest.* 44, 1745 (1965)
44. FINEGAN, R. E., A. M. MARLON, D. C. HARRISON: Hemodynamic effects of practolol. *Circulation* 42 (Suppl. III), III-40 (1970)
45. FINKLE, B. S., A. A. BIASOTTI, L. W. BRADFORD: The occurrence of some drugs and toxic agents encountered in drinking driver investigations. *J. forens. Sci.* 13, 236 (1968)
46. FITZGERALD, J. D., B. SCALES: Effect of a new adrenergic beta-blocking agent (ICI 50172) on heart rate in relation to its blood levels. *Int. J. clin. Pharmacol.* 1, 467 (1968)
47. FLEXMAN, R. E.: Man in the middle - a primer in simulation. In: *The Connecting Link* 2, (1965). Zit. n. 55.
48. FORNEY, R. B., F. W. HUGHES: Meprobamate, ethanol or meprobamate-ethanol combinations on performance of human subjects under delayed audiofeedback (DAF). *J. Psychol.* 57, 431 (1964)
49. FRANKENHAEUSER, M.: Some aspects of research in physiological psychology. In: 99. p. 16
50. FRIEDMAN, M., S. St. GEORGE, S. O. BYERS, R. H. ROSENMAN: Excretion of catecholamines, 17-ketosteroids, 17-hydroxycorticoids and 5-hydroxyindole in men exhibiting a particular behaviour pattern (A) associated with high incidence of clinical coronary artery disease. *J. clin. Invest.* 39, 758 (1960)

51. FROHLICH, E. D., R. C. TARAZI, H. P. DUSTAN, I. H. PAGE: The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension. *Circulation* 37, 417 (1968)
52. FRYKHOLM, A.: Psychophysiological stress reactions - operational aircrew aspects. In: 99.
53. FUCHS, K. - H.: Untersuchungen über die Reproduzierbarkeit des Systems Fahrer - Fahrsimulator auf das System Fahrer - Fahrzeug - Straße. Diplomarbeit an d. TU, München 1973
54. FURBERG, C., G. v. SCHMALENSEE: Beta-adrenergic blockade and central circulation during exercise in sitting position in healthy subjects. *Acta physiol. scand.* 73, 435 (1968)
55. GÄRTNER, K. - P., J. WERNICKE: Simulatoren für Mensch - Fahrzeug - Systeme. Forschungsinstitut für Anthropotechnik, Forschungsbericht Nr. 7, Meckenheim 1971
56. GEORGE, C. F., R. E. NAGLE, B. L. PENTECOST: Practolol in treatment of angina pectoris. A double-blind trial. *Brit. med. J.* 2, 402 (1970)
57. GIBSON, D., E. SOWTON: Effects of I. C. I. 50172 in man during erect exercise. *Brit. med. J.* 1, 213 (1968)
58. GOLDMAN, V., B. COMERFORD, D. HUGHES, G. NYBERG: Effect of β -adrenergic blockade and alcohol on simulated car driving. *Nature* 224, 1175 (1969)
59. GORDON, E. B.: Addiction to diazepam (Valium) *Brit. med. J.* 1, 112 (1967)
60. GRATAN, E., G. O. JEFFCOATE: Medical factors and road accidents. *Brit. med. J.* 1, 75 (1968)
61. GUBITZ, T.: Ein Fahrsimulator zur Untersuchung des Verkehrsunfallgeschehens. Diplomarbeit an der Techn. Univ., München 1972
62. HALE, H. B., E. W. WILLIAMS, B. N. SMITH, C. E. MELTON: Excretion patterns of air traffic controllers. *Aerospace Med.* 42, 127 (1970)

63. HAMMERTON, M., A. H. TICKNER: An investigation into the effects of stress upon skilled performance. *Ergonomics* 12, 851 (1968)
64. HARDEWIG, A., R. DIEDRICH: Was ist gesichert in der Therapie von Rhythmusstörungen des Herzens? *Internist* 13, 485 (1972)
65. HEALY, T. E. J., H. LAUTCH, N. HALL, P. J. TOMLIN, M. D. VICKERS: Interdisciplinary study of diazepam sedation for outpatient dentistry. *Brit. med. J.* 3, 13 (1970)
66. HEALY, T. E. J., J. S. ROBINSON, M. D. VICKERS: Physiological responses to intravenous diazepam as a sedative for conservative dentistry. *Brit. med. J.* 3, 10 (1970)
67. HEYDEN-STUCKY, S.: Myokardinfarkt und psychischer Stress. *Schweiz. med. Wschr.* 95, 1045 (1965)
68. HOFFMANN, H., W. REYGERS: Kreislaufuntersuchungen bei Kraftfahrzeugführern unter variierten Fahrbedingungen. *Zbl. Verkehrsmed.* 6, 131 (1960)
69. HOFFMANN, H.: Experimentelle Kreislaufuntersuchungen bei gesunden und vegetativ-labilen Kraftfahrzeugführern. *Hefte zur Unfallheilkunde* 71, 126 (1962)
70. HOFFMANN, H.: Der Herzinfarkt am Steuer. *Münch. med. Wschr.* 105, 1785 (1963)
71. HOFFMANN, H.: Die Beurteilung der Eignung zum Führen von Kraftfahrzeugen bei einigen inneren Erkrankungen. *Internist* 6, 292 (1965)
72. HOLMBERG, G., S. GERSHON: Autonomic and psychic effects of yohimbine hydrochloride. *Psychopharmacologia* 2, 93 (1961)
73. HOLMBERG, G., U. WILLIAM-OLSSON: Effects of benzquinamide, in comparison with chlordiazepoxide and placebo, on subjective experiences and autonomic phenomena in stress experiments. *Psychopharmacologia* 5, 147 (1964)

74. HUFFMAN, W. J., A. E. FLORIO, J. L. PAYNE, F. E. BOYS: The influence of two selected tranquilizers on driving skills. *Amer. J. Psychiat.* 119, 885 (1963)
75. HUGHES, D. T. D., F. CRAMER, G. J. KNIGHT: Use of a racing car simulator for medical research. *Med. Sci. Law* 7, 200 (1967)
76. HUGHES, F. W., R. B. FORNEY, A. B. RICHARDS: Comparative effect in human subjects of chlordiazepoxide, diazepam, and placebo on mental and physical performance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6, 139 (1965)
77. IMHOF, P. R., K. BLATTER, L. M. FUCCELLA, M. TURRI: Beta-blockade and emotional tachycardia; radiotelemetric investigations in ski jumpers. *J. appl. Physiol.* 27, 366 (1969)
78. JAMISON, K., W. H. McGLOTHLIN: Drug usage, personality, attitudinal, and behavioral correlates of driving behavior. *J. Psychol.* 83, 123 (1973)
79. JARVIK, M. E.: Drugs used in the treatment of psychiatric disorders. In: L. S. Goodman, A. Gilman, (Eds.): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p. 151, Mac Millan, London, Toronto 1970
80. JOHANSSON, G., K. RUMAR: Drivers' brake reaction times. *Hum. Factors* 13, 23 (1971)
81. JONSSON, C.-O., K. ANDERSEN: Influence of emylcamate, meprobamate, and placebo on psychologic test performance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1, 708 (1960)
82. KATZ, J., St. C. FINESTONE, M. T. PAPPAS: Circulatory response to tilting after intravenous diazepam in volunteers. *Anesth. Analg. Curr. Res.* 46, 243 (1967)
83. KATZ, R. L.: Sedatives and tranquilizers. *New. Engl. J. Med.* 286, 757 (1972)
84. KELLY, D., R. PIK, Ch. - N. CHEN: A psychological and physiological evaluation of the effects of intravenous diazepam. *Brit. J. Psychiat.* 122, 419 (1973)

85. KELLY, E. L., J. G. MILLER, D. G. MARQUIS, R. W. GERARD, L. UHR: Continued meprobamate and prochlorperazine administration and behavior. Arch. Neurol. Psychiat. 80, 247 (1958)
86. KIELHOLZ, P., L. GOLDBERG, J. IM OBERSTRG, W. POELDINGER, A. RAMSEYER, P. SCHMID: Straßenverkehr, Tranquilizer und Alkohol. Dtsch. med. Wschr. 92, 1525 (1967)
87. KIELHOLZ, P., L. GOLDBERG, J. IM OBERSTEG, W. POELDINGER, A. RAMSEYER, P. SCHMID: Fahrversuche zur Frage der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit durch Alkohol, Tranquilizer und Hypnotika. Dtsch. med. Wschr. 94, 301 (1969)
88. KLEIN, H.: Alkohol und Medikamente. Fortschr. Med. 82, 169 u. 335 (1964)
89. KLEIN, K. E., H. BRÜNER, H. M. WEGMANN, P. BAUSZAT: Die Veränderung der psychomotorischen Leistungsbereitschaft als Folge pharmakodynamischer Einwirkung verschiedener Substanzen mit potentiell sedierendem Effekt. Arzneimittel-Forsch. 17, 1048 (1967)
90. LAGER, C. G.: Experimental methods and results of "stress" measurement in simulated flight. In: 99. p. 251
91. LAGERLÖF, H.: Psychophysiological reactions during emotional stress: medical implications. In: 99. p. 233
92. LANDS, A. M., A. ARNOLD, J. P. McAULIFF, F. P. LUDUENA, T. G. BROWN Jr.: Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. Nature 214, 597 (1967)
93. LAVES, W.: Zur Pharmakopsychologie von Verkehrsunfällen. Münch. med. Wschr. 35, 1427 (1959)
94. LAWTON, M. P., B. CAHN: The effects of diazepam (Valium) and alcohol on psychomotor performance. J. nerv. ment. Dis. 136, 550 (1963)
95. LAZARUS, R. S.: Stress theory and psychophysiological research. In: 99. p. 152

96. LEON, D. F., M. E. THOMPSON, J. A. SHAVER, R. H. McDONALD Jr.: Hemodynamic effects of practolol at rest and during exercise. *Circulation* 45, 46 (1972)
97. LEVI, L.: Some principles and sources of error in psychophysiological research. In 99.
98. LEVI, L.: Endocrine reactions during emotional stress. In 99.
99. LEVI, L.: Emotional Stress. Proceedings of an International Symposium arranged by the Swedish Delegation for Applied Medical Defense Research, Stockholm, Febr. 5 - 6, 1965. S. Karger, Basel 1967
100. LEVI, L.: Sympathoadrenomedullary responses to "pleasant" and "unpleasant" psychosocial stimuli. In 101.
101. LEVI, L. (Ed.): Stress and Distress in Response to Psychosocial Stimuli. *Acta med. scand.* 191, Suppl. No. 528 (1972)
102. LEVI, L.: Was ist Stress? *Therapiewoche* 22, 3671 (1972)
103. LITTLER, W. A., A. J. HONOUR, P. SLEIGHT: Direct arterial pressure and electrocardiogram during motor car driving. *Brit. med. J.* 2, 273 (1973)
104. LOHMÖLLER, G., H. LYDTIN: Das hyperkinetische Herzsyndrom. *Fortschr. Med.* 89, 864 (1971)
105. LUCZAK, H.: The use of simulators for testing individual mental working capacity. *Ergonomics* 14, 651 (1971)
106. LYDTIN, H., G. DIETZE: Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der Angina pectoris und des juvenilen Hochdrucks mit Propranolol. In: *Kreislauf Bücherei* 23, S. 41, Hrsgb.: D. Steinkopff, Darmstadt 1967
107. LYDTIN, H.: Behandlung mit β -Rezeptorenblockern. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 2560 (1969)
108. LYDTIN, H., K. SCHNELLE, G. LOHMÖLLER, T. KUSUS: Über Diagnose und Therapie des hyperkinetischen Herzsyndroms. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 75, 402 (1969)

109. LYDTIN, H., T. KUSUS, W. DANIEL, W. SCHIERL, M. ACKENHEIL:
Über Wirkungen und Nebenwirkungen von Propranolol bei
Hypertonikern. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 76, 132 (1970)
110. LYDTIN, H.: Behandlung der coronaren Herzkrankheit mit
β-Rezeptorenblockern. Internist 13, 373 (1972)
111. MAKSUD, M. G., F. E. TRISTANI, K. D. COUTTS, J. J. BARBORIAK,
L. H. HAMILTON: Effects of propranolol on several physio-
logical responses during orthostatic and exercise stress
in healthy male subjects. Can.J. Physiol. Pharmacol. 49, 867
(1971)
112. MALLACH, H. J.: Alkohol und Arzneimittel als verkehrsmedi-
zinisches Problem. Materia Medica Nordmark 20, 430 (1968)
113. MALMSTROM, E. J.: Basal heart rate variations by day of
week. Psychophysiology 10, 218 (1973)
114. MALPAS, A., A. J. ROWAN, C. R. B. JOYCE, D. F. SCOTT:
Persistent behavioural and electroencephalographic changes
after single doses of nitrazepam and amylobarbitone sodium.
Brit. med. J. 2, 762 (1970)
115. MARQUIS, D. G., E. L. KELLY, J. G. MILLER, R. W. GERARD,
A. RAPOPORT: Experimental studies of behavioral effects
of meprobamate on normal subjects. An. N. Y. Acad. Sci.
67, 701 (1957)
116. MAYER, K.: Zur psychischen Struktur der Unfälle-Persön-
lichkeit. Z. Verkehrss. 5, 17 (1959)
117. MAYER, K.: Arzneimittel und Straßenverkehr. Med. Welt
1614 (1968)
118. MEFFERD, R. B., H. B. HALE, I. L. SHANNON, J. R. PRIGMORE,
J. P. ELLIS: Stress responses as criteria for personnel
selection: baseline study. Aerospace Med. 42, 42 (1971)
119. MELTON, C. E., Jr., M. HOFFMANN, R. H. DELAFIELD: The use
of a tranquilizer (chlordiazepoxide) in flight training.
Federal Aviation Administration, Department of Transpor-
tation, July 1969

120. Merkblatt über Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit durch Arzneimittel. Herausgegeben von der Bundesärztekammer.
In: Dtsch. Ärztebl. - Ärtzl. Mitt. 61, 510 (1964)
121. MILLS, J. N.: Human circadian rhythmus. *Physiol. Rev.* 46, 128 (1966)
122. MILNER, G.: Drinking and driving in 753 general practice and psychiatric patients on psychotropic drugs. *Brit. J. Psychiat.* 115, 99 (1969)
123. MILNER, G.: *Drugs and Driving*. S. Karger, Basel 1972
124. MORRIS, J. D., L. W. THOMPSON: Heart rate changes in a reaction time experiment with young and aged subjects. *J. Geront.* 24, 269 (1969)
125. MUNKELT, P., G. A. LIENERT, M. FRAHM, K. SOEHRING: Geschlechtsspezifische Wirkungsunterschiede der Kombination von Alkohol und Meprobamat auf psychisch stabile und labile Versuchspersonen. *Arzneimittel-Forsch.* 12, 1059 (1962)
126. MURRAY, I. P. C.: The measurement of reaction time in the evaluation of drug action. *Med. J. Aust.* 1, 949 (1964)
127. NICKERSON, M.: Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them. In: L. S. Goodman, A. Gilman, (Eds.): *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, p. 549, Mac Millan, London, Toronto 1970
128. NISHIKAWA, S.: Tranquilizer addicts are apt to cause car accidents. *Japan Med. Gaz.* 5, 3 (1968)
129. NORMAN, L. G.: Medical aspects of road safety. *Lancet* 1, 1039 (1960)
130. OBERSTEG, J. Im, J. BÄUMLER: Unfälle unter der Einwirkung von Arzneimitteln und Alkohol. *Schweiz. med. Wschr.* 97, 1039 (1967)
131. OSTERHAUS, E.: Begutachtung bei sicherer und fraglicher Medikament-Einwirkung. *Arzneimittel-Forsch.* 14, 923 (1964)

132. PARRY, H. J.: Use of psychotropic drugs by U. S. adults. Publ. Hlth. Rep. 83, 799 (1968)
133. PATKAI, P.: Catecholamine excretion and performance. In 99.
134. PEARSON, R. G., G. L. NEAL: Operator performance as a function of drug, hypoxia, individual, and task factors. Aerospace Med. 41, 154 (1970)
135. PETERS, U. H., M. SEIDEL: Medikamentenmißbrauch und Sucht bei Diazepam. Arzneimittel-Forsch. 20, 876 (1970)
136. PLATT, F. N.: Heart rate measurements of drivers with the highway systems research car. Industr. Med. Surg. 38, 59 (1969)
137. PÖLDINGER, W.: Psychopharmaka und Alkohol unter besonderer Berücksichtigung verkehrsmedizinischer Probleme. Praxis 53, 926 (1964)
138. POLLIN, W.: Control and artifact in psychophysiological research. In: Roessler, R. and Greenfield, N. S. (Eds.): Physiological correlates of psychological disorder. Madison: University of Wisconsin Press 1962. Zit. n. 97.
139. PRIBILLA, O.: Der gegenwärtige Stand der Nachweismöglichkeit eines Arzneimittelleinflusses bei Verkehrsteilnehmern. Zbl. Verkehrsmed. 11, 88 (1965)
140. PRICHARD, B. N. C., P. M. S. GILLAM: Assessment of propranolol in angina pectoris. Brit. Heart J. 33, 473 (1971)
141. PRZYBYLA, A. G., S. C. WANG: Locus of central depressant action of diazepam. J. Pharmacol. exp. Ther. 163, 439 (1968)
142. RAAB, W.: Emotional and sensory stress factors in myocardial pathology. Neurogenic and hormonal mechanisms in pathogenesis, therapy, and prevention. Amer. Heart J. 72, 538 (1966)

143. RAAB, W.: Correlated cardiovascular adrenergic and adrenocortical responses to sensory and mental annoyances in man. A potential accessory cardiac risk factor. *Psychosom. Med.* (N.Y.) 30, 809 (1968)
144. RANDALL, L. O., G. A. HEISE, W. SCHALLEK, R. E. BAGDON, R. BANZIGER, A. BORIS, R. A. MOE, W. B. ABRAMS: Pharmacological and clinical studies on Valium (T.M.). A new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr. ther. Res.* 3, 405 (1961)
145. RAPP, R. M., L. F. DIETLEIN, J. C. NUTTALL: Some physiological observations and monitoring technics associated with auto racing. *Aerospace Med.* 36, 159 (1965)
146. REINARTZ, E. F. K.: Über die Einwirkung von Medikamenten bei 500 Kraftfahrzeugunfällen in Frankfurt a. M. Inaugural-Dissertation, Mainz 1962
147. ROBINSON, B. F.: Relation of heart rate and systolic blood pressure to the onset of pain in angina pectoris. *Circulation* 35, 1073 (1967)
148. ROSEN, A.: The influence of propranolol on hemodynamic reactions to emotional stress. In 99.
149. SCALES, B., M. B. COSGROVE: The metabolism and distribution of the selective adrenergic beta blocking agent, practolol. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 175, 338 (1970)
150. SCHMID, E., Ch. MEYTHALER: Untersuchungen über die sympathico - adrenale Reaktion bei Autofahrern mit Hilfe der Vanillinmandelsäure-Bestimmungen im Harn. *Klin. Wschr.* 42, 139 (1964)
151. SCHMIDT, G.: Beeinträchtigung der Fahrsicherheit durch Medikamente. *Bayer. Ärztebl.* 18, 485 (1963)
152. SCHUMPELICK, V., U. PASCHEN: Vergleich der protektiven Wirkung von Diazepam und Vagotomie auf das Stressulcus der Ratte. *Arzneimittel-Forsch.* 24, 176 (1974)

153. SCHWARTZ, D. E., M. VECCHI, A. RONCO, K. KAISER: Blood levels after administration of 7 chloro-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-one (diazepam) in various forms. *Arzneimittel-Forsch.* 16, 1109 (1966)
154. SEALEY, B. J., J. LILJEDAL, G. NYBERG, B. ABLAD: Acute effects of oral alprenolol on exercise tolerance in patients with angina pectoris. A dose-response study. *Brit. Heart J.* 33, 481 (1971)
155. SELYE, H.: Die Entwicklung des Stresskonzeptes. *Stress und Herzkrankheiten. Med. Welt* 915 (1969)
156. SELZER, M. L.: Fatal traffic accidents: Deterrents to an emergency approach. *Univ. Mich. med. Center J.* 34, 102 (1968). *Zit. n.* 123. S. 68
157. SHEPHERD, P. R., J. H. AUST: Diazepam. *Brit. dent. J.* 125, 184 (1968)
158. SIMONSON, E., Ch. BAKER, N. BURNS, Ch. KEIPER, O. H. SCHMITT, St. STACKHOUSE: Cardiovascular stress (electrocardiographic changes) produced by driving an automobile. *Amer. Heart J.* 75, 125 (1968)
159. SMITHEN, Ch. S., R. BALCON, G. E. SOWTON: The effect of practolol on exercise tolerance in patients with angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* 26, 660 (1970)
160. SÖDERBERG, U.: Neurophysiological aspects of stress. In 99. p. 97
161. SOWTON, E., R. BALCON, D. CROSS, H. FRICK: Haemodynamic effects of I. C. I. 50172 in patients with ischaemic heart disease. *Brit. med. J.* 1, 215 (1968)
162. SPODICK, D. H., M. B. MEYER, J. R. St. PIERRE: The effect of β -adrenergic blockade on cardiac responses to orthostatic stress. *Amer. Heart J.* 83, 719 (1972)

163. STRASSER, H., W. MÜLLER-LIMMROTH: Komplexe Auswirkung der Faktoren Lärm, Tranquilizer, erschwerte Arbeitsbedingung und Versuchszeit auf eine Pursuit Tracking - Leistung und das kontinuierliche Puls-zu-Puls-Verhalten. Int. Arch. Arbeitsmed. 31, 81 (1973)
164. TAGGART, P., D. GIBBONS, W. SOMERVILLE: Some effects of motor-car driving on the normal and abnormal heart. Brit. med. J. 4, 130 (1969)
165. TAGGART, P., D. GIBBONS: Der Gesunde und der Herzkranke als Autofahrer. Triangel (De.) 10, 63 (1971)
166. TAGGART, P., M. CARRUTHERS: Suppression by oxprenolol of adrenergic response to stress. Lancet 2, 256 (1972)
167. TAYLOR, K. M., R. LAVERTY: The effect of chlordiazepoxide, diazepam and nitrazepam on catecholamine metabolism in regions of the rat brain. Europ. J. Pharmacol. 8, 296 (1969)
168. TAYLOR, S. H., M. K. MEERAN: Different effects of adrenergic beta-receptor blockade on heart rate response to mental stress, catecholamines, and exercise. Brit. med. J. 4, 257 (1973)
169. TETSCH, O., E. ESSER, A. STUMBORG: Verkehrsmedizinische Probleme bei operativen Eingriffen in Lokalanästhesie unter β -Rezeptorenblockade. Anaesthesist 22, 251 (1973)
170. THIERRY, A. - M., F. JAVOY, J. GLOWINSKI, S. S. KETY: Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in the central nervous system of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover. J. Pharmacol. Exp. Ther. 163, 163 (1968)
171. THOMPSON, E. B.: Effects of practolol, a new adrenergic receptor blocking agent on cardiovascular responses. J. pharm. Sci. 61, 573 (1972)
172. WAGNER, H. J.: Die medikamentöse Beeinflussung der Leistungsfähigkeit und ihre Bedeutung für die Verkehrssicherheit. Münch. med. Wschr. 101, 275 (1959)

173. WAGNER, H. - J.: Die Bedeutung der Untersuchung von Blut- bzw. Harnproben auf Arzneimittel nach Verkehrsunfällen auf Grund der Überprüfung von 2060 Personen. Arzneimittel-Forsch. 11, 992 (1961)
174. WAGNER, H. - J.: Untersuchungen über das Ausmaß der Medikamenteinnahme bei Kraftfahrern. Hefte für Unfallheilkunde, Heft 71, 154 (1962)
175. WAGNER, H. - J.: Vergleichende Untersuchungen über die zahlenmäßige Beziehung zwischen medikament- bzw. alkoholbeeinflussten Verkehrsteilnehmern. Zbl. Verkehrsmed. 9, 132 (1963)
176. WAGNER, K., H. - J. WAGNER: Mißbrauch und Sucht im Hinblick auf den Verkehr. In: F. Laubenthal: Sucht und Mißbrauch S. 402, Thieme Verlag, Stuttgart 1964
177. WALLACE, J. E., A. CRANCER: Licensing examinations and their relation to subsequent driving record. Washington Department of Motor Vehicles, Olympia, 1968. Zit. n.: A. Crancer, Jr., J. M. Dille, J. C. Delay, J. E. Wallace, M. D. Haykin: Comparison of the effects of marihuana and alcohol on simulated driving performance. Science 164, 851 (1969)
178. WEINER, H., M. T. SINGER, M. F. REISER: Cardiovascular responses and their psychological correlates. Psychosom. Med. 24, 477 (1962)
179. WEST, I., G. L. NIELSEN, A. E. GILMORE, J. R. RYAN: Natural death at the wheel. J. Amer. med. Ass. 205, 266 (1968)
180. WILSON, A. G., O. G. BROOKE, H. J. LLOYD, B. F. ROBINSON: Mechanism of action of β -adrenergic receptor blocking agents in angina pectoris: Comparison of action of propranolol with dexpropranolol and practolol. Brit. med. J. 4, 399 (1969)

181. World Health Organisation: Human factors in road accidents. WHO Chronicle 23, 205 (1969)
182. ZIRKLE, G. A., O. B. McATEE, P. D. KING, R. van DYKE: Meprobamate and small amounts of alcohol. J. Amer. med. Ass. 173, 1823 (1960)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H. Lydtin für die Überlassung des Themas und für seinen freundschaftlichen Rat bei der Durchführung dieser Arbeit danken. Desgleichen gilt mein Dank Herrn Dr. G. Lohmöller für seine Hilfe bei der methodischen Einarbeitung und für seine kollegiale Zusammenarbeit. Herrn Professor Dr.-Ing. M. Danner danke ich für die Bereitstellung und seinen Mitarbeitern Herrn Bronner und Herrn Scheitinger für die Bedienung und Überwachung des Fahrsimulators. Frau Dr. R. Lohmöller sei für die freundliche Unterstützung bei der Datenerstellung gedankt.

LEBENS LAUF

Am 4. Mai 1947 wurde ich als Sohn des Schriftensmalers Georg Reichenberger und seiner Frau Kunigunde Reichenberger, geb. Deuerling, in München geboren. Ich habe noch eine Schwester.

Von 1953 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Neubiberg und wechselte danach auf die mathematisch-naturwissenschaftlich orientierte Frühlingsoberrealschule in München über, die später in Asamgymnasium umbenannt wurde. Im Juni 1967 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Anschließend leistete ich meine eineinhalbjährige Wehrpflicht bei der Bundeswehr ab.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität München, an der ich ohne Unterbrechung immatrikuliert war. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 28. September 1970 und die ärztliche Vorprüfung am 6. April 1972. Das medizinische Staatsexamen legte ich am 23. Juni 1975 mit der Gesamtnote „sehr gut“ ab.

Im März 1971 wurde ich in die „Bischöfliche Studienförderung Cusanuswerk“ aufgenommen.

Seit dem 4. September 1974 bin ich mit Fräulein Helga Laufer verheiratet.

